

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.J. Eberlein

UNTERSUCHUNGEN DER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN
DER PHARMAKOKINETIK UND DER SEDIERUNG BEI
DER PRÄMEDIKATION NACH INTRAMUSKULÄRER GABE
VON DIAZEPAM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Heinemeyer

aus Abbehausen

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie im Klinikum
Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.J. Eberlein

UNTERSUCHUNGEN DER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN
DER PHARMAKOKINETIK UND DER SEDIERUNG BEI
DER PRÄMEDIKATION NACH INTRAMUSKULÄRER
GABE VON DIAZEPAM

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Heinemeyer

aus Abbehausen

Referent: Professor Dr. H.J. Eberlein

Korreferent: Professor Dr. N. Rietbrock

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am 2. Dezember 1976

I N H A L T S A N G A B E

I. Einleitung und Problemstellung

II. Prämedikation mit Diazepam

- a) Wirkung
- b) Nebenwirkung
- c) Dosierung

III. Pharmakokinetik von Diazepam

IV. Eigene Untersuchungen

- a) Blutspiegeluntersuchungen mit Bestimmung der Kompartimente nach dem Prinzip der korrespondierenden Flächen nach Dost.
- b) Messung der beta - Amplituden im EEG
- c) Beurteilung der sedierenden Wirkung
- d) Ergebnisse

V. Zusammenfassung und Diskussion

VI. Schlußfolgerungen

I. EINLEITUNG

Die Frage, ob ein Pharmakon für die Prämedikation geeignet ist, kann nicht nur mit der Beurteilung der klinischen Wirkung allein beantwortet werden. Es ist insbesondere auch zu erörtern, wie sich das Medikament im Organismus pharmakokinetisch verhält. Die Schnelligkeit der Resorption, aber auch die Verteilung und Ausscheidung sind entscheidend für die Steuerbarkeit. Ein zur Prämedikation verwendetes Mittel muß schnell, das heißt in einer halben bis einer Stunde resorbiert sein. Die Ausscheidung sowie der Abbau sollte möglichst ebenso schnell vor sich gehen.

Nach intramuskulärer Gabe von Diazepam in der allgemein vorge-schlagenen Dosierung von 10 bis 20 mg bei der Prämedikation fiel auf, daß die sedierende Wirkung nicht eintrat. Dies steht im Widerspruch zu den Beobachtungen mehrerer Autoren (10, 13, 15), die die Wirksamkeit von Diazepam für diese Indikation untersucht haben. Die sedierende Wirkung des Medikamentes an sich kann auch nicht angezweifelt werden, da sie nach oraler und intravenöser Gabe ohne weiteres erzielt werden kann. Die Ursache für ein solches Verhalten kann nur durch pharmakokinetische Besonderheiten erklärt werden.

Aus diesem Grunde sollte das pharmakokinetische Verhalten von Diazepam nach intramuskulärer Gabe im Hinblick auf die Prämedikation untersucht werden.

Es handelt sich dabei um den Zeitraum, der die ersten 90 Minuten nach der Gabe umfaßt.

II. PRÄMEDIKATION MIT DIAZEPAM

a) WIRKUNG

Es besteht eine große Schwierigkeit, die Arbeiten über die Wirkung von Diazepam bei der Prämedikation zu vergleichen. Die Methoden der Untersucher unterscheiden sich sehr stark.

In seiner Dissertation beschreibt BOUQUEMONT (4) eine gute Sedierung und eine Verringerung des Verbrauches an Narkosemitteln nach intramuskulärer Gabe von 15 mg Diazepam. TORNETTA (55) konnte nach Applikation von 10 mg i.m. eine Verringerung von Ängstlichkeit ohne Sedierung feststellen. Der Begriff "Sedierung" wird von den Autoren allerdings unterschiedlich definiert. JENSEN und BOSTELMANN (38) verstehen unter guter Sedierung einen wachen Zustand mit emotionaler Entspannung, den sie bei ihren Untersuchungen nach Gabe von 10 mg i.m. bei 76 % der Fälle erreichten. 20 % der Patienten schliefen, waren aber jederzeit erweckbar. Diesen leichten Schlaf sehen DUNDEE und Mitarbeiter (20) in einer grundlegenden Arbeit über die Durchführung von Untersuchungen über Prämedikation als gute Sedierung an. HASLETT (32) fand unter Berücksichtigung dieser Arbeit folgende Ergebnisse:

Nach einer Dosis von 10 mg i.m. erzielte er nach 20 min in 66 %, nach 40 min in 32 %, nach 60 min in 52 % und nach 90 min in 66 % der Fälle eine gute Sedierung. Nach Gabe von 20 mg i.m. hatte er die gleichen Ergebnisse bei denselben Untersuchungszeiträumen in 14, 38, 64 bzw. 70 %.

Beim Vergleich von Diazepam mit anderen bei der Prämedikation verwendeten Medikamenten sind ebenfalls unterschiedliche Angaben vorhanden. Keine wesentliche Unterschiede zwischen der Prämedikation mit Diazepam 10 mg und Meperidin 100 mg jeweils i.m. fanden CORMIER und Mitarbeiter (10), die bei dieser Dosierung in 68 % der Fälle befriedigende Ergebnisse hatten. KAWASHIMA (40) berichtet, daß die sedierende Wirkung nach Gabe von 15 mg Diazepam i.m. besser sei als die nach 100 mg Meperidin. DIXON und Mitarbeiter (12) erhielten jeweils nach Gabe von 10 mg Diazepam i.m. und 30 mg Pentazocin mit 60 % eine zufriedenstellende Wirkung. HASLETT und DUNDEE (33) verglichen die sedierende Wirkung von Diazepam 10 und 20 mg i.m. mit Morphin 10 mg und Promethazin 100 mg und fanden keinen Unterschied. Die Kombination von Pethidin 100 mg und Promethazin 25 mg hatte jedoch bei der Studie von ROBERTS (47) eine bessere Wirkung als 20 mg Diazepam i.m. Beim Vergleich von Secobarbital 100 mg mit Diazepam i.m. stellten GOTO et al (29) fest, daß die erwünschte Wirkung bei Diazepam in 57,7 % der Fälle ausblieb.

Beim Vergleich der verschiedenen Applikationsformen sind unterschiedliche Angaben vorhanden. In zwei umfassenden Arbeiten geben DUNDEE und Mitarbeiter (17, 19) an, daß die intramuskuläre Gabe günstiger sei als die orale Verabreichung.

Mc CAUGHEY und DUNDEE (44) erhoben später den an sich erstaunlichen Befund, daß nach intramuskulärer Gabe von 10 mg ein langsamerer Wirkungsanstieg erfolgte als nach der gleichen oralen Dosis. Diese Beobachtung wird durch die Untersuchung von ASSAF und Mitarbeiter (1) bestätigt. An insgesamt 200 Patienten führten sie einen Vergleich der Sedierung nach folgenden Applikationsformen durch: 10 mg Diazepam oral, 10 mg Diazepam i.m., 10 mg Diazepam oral und i.m., Placebo. Sie fanden, daß die Ergebnisse (gute Sedierung) nach oraler und oraler + i.m. Gabe mit 60 bzw. 70 % besser waren als nach intramuskulärer Gabe mit 52 %. Ähnliche Beobachtungen machten ROOT und LOVELAND (49), die Kinder prämedizierten. Sie stellten fest, daß nach intramuskulärer Gabe von 0,1 mg/kg ein mäßiger bis tiefer Schlaf in 14,9 %, bei 0,05 mg/kg in 10 % der Fälle eintrat. Nach oraler Gabe wurde diese Wirkung nach 0,1 mg/kg in 37,6 - 14,1 %, nach 0,15 mg/kg in 58,7 % der Fälle beobachtet.

Es fällt auf, daß nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Autoren voneinander abweichen, sondern daß auch in den verschiedenen Publikationen der Arbeitsgruppe von DUNDEE nicht die gleichen Ergebnisse gefunden wurden. Dabei stammen die Arbeiten, bei denen die Sedierung ungünstig beurteilt wird, aus den Jahren nach 1972, während die anderen Untersuchungen früher veröffentlicht wurden.

b) NEBENWIRKUNG

Über das Auftreten von Nebenwirkungen nach intramuskulärer Gabe von Diazepam bestehen unterschiedliche Ansichten:

KYLES (41) fand keine Auswirkung auf Atmung und Kreislauf.

DUNDEE und KEILTY (19) fanden eine atemdepressive Wirkung von Diazepam. Sie führen dies auf eine zentrale Depression des Atemzentrums zurück. Diese Ansicht wird durch die Ergebnisse von HERBERG et al (34) unterstützt, die nach intramuskulärer Gabe von 20 mg Diazepam eine Herabsetzung des Erregbarkeitsquotienten ($\Delta V / \Delta P_a CO_2$) um 28 % fanden.

HUETTEMANN und Mitarbeiter (36) warnen vor der intramuskulären Anwendung von Diazepam bei erhöhtem PCO_2 .

Eine Änderung im O_2 - Verbrauch konnte nach den Angaben von DU CAILAR und Mitarbeiter (16) nicht festgestellt werden.

Als Nebenwirkung auf den Kreislauf beschrieben BOZZA, MARRUBINI und TRETOLA (5) Hypotension und Erbrechen nach Gabe von 30 mg i.m. Nach einer Dosis von 10 mg i.m. wird von BUSKOP und PRICE (6) ein Fall beschrieben, bei dem es zu Bewußtlosigkeit mit Apnoe, Zyanose, Hypotension und Bradykardie kam. Es war eine dreistündige künstliche Beatmung notwendig. Ähnliche Feststellungen konnten die Autoren in anderen Fällen, besonders bei älteren Patienten machen. HASLETT und DUNDEE (33) fanden, daß bei der Prämedikation mit Diazepam weniger Nebenwirkungen auftraten als bei Pethidin 100 mg (Erbrechen) und Promazin 50 mg (kardiovaskuläre Nebenwirkungen) sowie Promethazin 50 mg (Unruhe).

Eine weitere Nebenwirkung, die nach intramuskulärer Gabe von Diazepam beschrieben wird, ist die Amnesie. TOMPSON und MOORE (54) fanden nach Gabe von 20 mg in 85 % der Fälle eine Amnesie. PANDIT und DUNDEE (46) konnten ebenfalls eine Amnesie beobachten, während DUNDEE und KEILTY (19) keine Amnesie beschrieben.

c) DOSIERUNG

Im allgemeinen (4, 5, 12, 38, 55) werden zur Prämedikation mit Diazepam Dosierungen von 10 bis 30 mg i.m. angegeben. In einigen Arbeiten kann man jedoch abweichende Angaben finden:

DUNDEE und Mitarbeiter (18, 33) fanden überraschenderweise, daß die Gabe von 10 bis 20 mg günstiger sei als die Applikation von 20 bis 30 mg. CAMPAN und ESPAGNO (7) fanden sogar, daß bei Gabe von 40 mg i.m. nur ein minimaler schlaffördernder Effekt eintrat.

Die Angaben über die Dosierung bei Kindern sind sehr unterschiedlich, liegen aber über dem Durchschnitt der Dosis für Erwachsene.

TAKATSUKA (53) hatte bei einer Dosis von 0,5 mg/kg i.m. eine befriedigende Wirkung. ROMAGNOLI und Mitarbeiter (48) prämedizierten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 25 kg mit einer Dosis von 1 mg/kg, während VIETOR (60) zur Prämedikation von Säuglingen zur Herzkatheterisierung sogar 2 mg/kg injizierte.

III. PHARMAKOKINETIK VON DIAZEPAM

Ein Vergleich der Pharmakokinetik von Diazepam nach oraler und intramuskulärer Gabe zeigt ein Verhalten, das von dem anderer Pharmaka abweicht. Wie aus Abb 2 hervorgeht, erfolgt nach oraler Gabe in der Mehrzahl der dargestellten Kurven nach rascher Aufnahme der Substanz der Abfall der Blutspiegelkonzentrationen. Eine Messung der Resorption führten KAPLAN und Mitarbeiter (39) durch, die feststellten, daß diese nach einer Stunde bereits vollständig abgeschlossen war.

Nach intramuskulärer Gabe ist im Gegensatz hierzu ein anderer Verlauf der Konzentrationen zu beobachten (Abb. 3). Über die Resorption läßt sich aus den Kurven keine klare Aussage entnehmen. Die Ausscheidung erfolgt in allen Fällen langsamer als nach oraler Gabe. Im Konzentrationsverlauf zeigt sich ein steady state. Dieses Verhalten kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden:

- 1) Auf Grund von Untersuchungen über die Verteilung der Radioaktivität nach Gabe von Tritium markiertem Diazepam bei Tieren stellten VAN DER KLEIJN und Mitarbeiter (56, 57, 58) fest, daß Diazepam zu verschiedenen Zeiten im Gastrointestinaltrakt angereichert wird. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren auf einen enterohepatischen Kreislauf. Dieselbe Auffassung vertraten auch BAIRD und HAILLEY(2,3), die bei ihren Untersuchungen periodische Schwankungen der Blutspiegel über längere Zeit beobachteten. Einen Hinweis hierfür geben die Untersuchungen von SCHWARTZ und Mitarbeiter (52), die eine Ausscheidung von unverändertem Diazepam im Stuhl feststellten.

Die Leber ist also nicht nur Abbau-, sondern auch Ausscheidungsorgan.

- 2) Eine starke Anreicherung von Diazepam im Fettgewebe stellten MARCUCCI und Mitarbeiter (42) fest. Durch Rückverteilung kann der Blutspiegel über längere Zeit konstant gehalten werden.
- 3) Die Proteinbindung wird von VAN DER KLEIJN (57) mit 95 % angegeben. Auch dieses Phänomen kann zu verlangsamter Ausscheidung führen. Man findet bei Diazepam ein Mehrkompartimentenmodell vor. Dabei sind die Kompartimente nach intramuskulärer Gabe folgendermaßen definiert (Abb. 1): C_D (Muskeldepot), C_B (im Blut befindliche Substanz), C_G (im Gewebe befindliches und mit dem Blut im Gleichgewicht stehende Menge), C_E (durch enterohepatische Zirkulation entstehendes intestinales Kompartiment), $C_{p,p}$ (proteingebundene Substanz). Das proteingebundene Diazepam ist durch die Messungen von VAN DER KLEIJN (57) bekannt. Da es bei der Bestimmung in der vorliegenden Studie mitgemessen wird, ist dieses Kompartiment in der Auswertung nicht mit berücksichtigt.

Enterohepatischer Kreislauf, Fettlöslichkeit und Proteinbindung bestimmen die Halbwertszeit. SCHWARTZ et al (52) fanden zwei Halbwertszeiten, eine $t_{1/2}$ von 7 bis 10 Stunden und eine zweite von 2 1/2 Tagen. Im Gegensatz hierzu fanden GARATTINI und Mitarbeiter (25) eine wesentlich kleinere Halbwertszeit von 1/2 bis 1 1/2 Stunden.

Da die verzögerte Ausscheidung für alle Applikationsformen gilt, muß das steady state nach intramuskulärer Gabe anders erklärt werden. Dies ist dann möglich, wenn die Elimination aus dem Blut bereits dann einsetzt, bevor die Resorption abgeschlossen ist.

Dieser Fall kann jedoch nur bei langsamer Resorption bzw. schneller Verteilung des Pharmakons eintreten.

GREENBLATT (31) stellte eine langsame Resorption nach intramuskulärer Gabe von Chlordiazepoxid fest; er hatte das Mittel in Propylenglykol gelöst. Diese Substanz ist auch der Hauptanteil des Lösungsvermittlers von Diazepam. Über die Zusammensetzung des Lösungsvermittlers finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben (Tab. 1).

Die Tatsache, daß ein Pharmakon in seiner Resorption sehr stark abhängig ist von der Zusammensetzung seines Lösungsvermittlers, stellte FRÖMMING (21) in einer vergleichenden Studie über die Resorption von Chloramphenicol fest. Er fand, daß die Blutspiegel bei verschiedenen Lösungsvermittlern erheblich differierten.

Aus einigen der bereits erwähnten klinischen Untersuchungen geht hervor, daß die Wirksamkeit von Diazepam nach oraler Gabe günstiger beurteilt wurde als nach intramuskulärer Injektion. Dies läßt sich auf den ersten Blick aus den Kurvenscharen (Abb. 2 und 3) nicht bestätigen. Beim Vergleich der Blutspiegelkonzentrationen nach oraler und intramuskulärer Gabe, gemessen von denselben Autoren, kann man jedoch Unterschiede feststellen (Tab. 2).

Dabei fallen die Ergebnisse von GAMBLE und Mitarbeiter (22, 23) auf. Die Autoren stellten fest, daß nicht die Ausführung der Injektion (Wahl der Kanülenlänge), sondern auch die Wahl des Injektionsortes (m. glutäus maximus bzw. m. vastus lateralis) für das Verhalten der Plasmakonzentration eine Rolle spielt.

Aus den dargestellten Blutspiegelwerten geht hervor, daß bei gleicher Dosierung ein erheblicher Unterschied zwischen den Konzentrationen nach oraler und intramuskulärer Gabe vorliegt. Bei vollständiger Resorption ist dies nur damit erklärbar, daß diese nach intramuskulärer Gabe langsamer verläuft als nach oraler Verabreichung.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchung wurde in zwei voneinander unabhängige Abschnitte gegliedert:

Erstens wurden bei sechs freiwilligen männlichen Probanden nach intramuskulärer Gabe von 20 mg Diazepam Blutspiegelkurven angefertigt. Vier der Probanden erhielten außerdem eine Gabe von 10 mg/70 kg intravenös mindestens eine Woche nach der i.m.-Gabe. Die Probanden hatten bis auf eine Ausnahme (Proband 2, 55 J., 100 kg) ein Alter von 25 bis 30 Jahren und waren normgewichtig. Nach intramuskulärer Gabe wurde in den ersten zwei Stunden alle 15 Minuten ein EEG eingeleitet: nach intravenöser Gabe kontinuierlich für 15 Minuten, danach ebenfalls alle 15 Minuten bis zur dritten Stunde. Die Entnahme der Blutproben erfolgte nach intramuskulärer Gabe nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 Minuten, dann weiter nach 5, 6, 6 1/2, 7, 7 1/2, 8 und 9 Stunden: nach intravenöser Gabe zusätzlich nach 2, 5 und 10 Minuten.

Die Probanden waren zu Beginn des Versuches nüchtern. Während der EEG-Ableitungen hielten sie vollkommene körperliche Ruhe ein. Danach wurden keinerlei Beschränkungen hinsichtlich Bewegung und Nahrungsaufnahme gemacht.

Zweitens wurde bei 47 Patienten eine vergleichende Studie über die sedierende Wirkung bei der Prämedikation durchgeführt. Eine Diazepamgruppe wurde mit einer Dolantin- und einer Placebogruppe im einfachen Blindversuch verglichen.

a) BLUTSPIEGELUNTERSUCHUNGEN MIT BESTIMMUNG DER RESORPTION

Diazepam im Plasma wurde nach der Methode von ZINGALES (61) bestimmt. Zu 3 ml Plasma werden 5 ml eines $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ - Puffers gegeben. Dazu werden 10 ml Extraktionslösung (n - Heptan, mit 1,5 % iso - Amylalkohol und Anafranil - Standard) gegeben. Die Proben werden 10 Minuten geschüttelt, dann wird das Lösungsmittel abzentrifugiert, und 8 ml werden in Zentrifugenspitzenröhrchen unter Einleitung von Stickstoff bei 90°C eingedampft. Anschließend werden die Proben in 25 μl n - Heptan gelöst. 1 μl wird in den Gaschromatographen eingespritzt. Die Messung muß sofort erfolgen, da Anafranil an der Luft nicht stabil ist und durch Zerfall falsche Werte entstehen können.

Benutzter Gaschromatograph: Hewlett - Packard Modell M 402

Säule: Glas 120 cm, gefüllt mit Gas Chrom HP 80/120, belegt mit 2 % OV - 17.

Gase: Wasserstoff 33 ml/min
 Helium - Trägergas 40 ml/min

Temperatur: Einspritzblock: 290°C
 Säule: 270°C
 Detektor: 340°C

Detektor: Flammenionisationsdetektor

Die Ausbeute betrug 60 - 70 %. Der Verlust ist in erster Linie dadurch zu erklären, daß nach dem Zentrifugieren nicht die gesamte Extraktionsflüssigkeit von 10 ml, sondern nur eine Menge von 8 ml entnommen wurde.

Die sich unter Berücksichtigung dieser Tatsache ergebende Ausbeute von 80 - 90 % kommt der von ZINGALES angegebenen von 100 % sehr nahe. Die Extraktion umfaßt auch das protein-gebundene Diazepam. Im Chromatogramm erscheint zunächst Anafranil, dann Diazepam und zum Schluß nicht bestimmbare Bestandteile des Plasmas (Abb. 4).

Blutspiegelkurven nach intravenöser Gabe (Abb. 5-10).

Der gleich nach der Injektion auftretende maximale Blutspiegel fällt schnell ab. Diese Phase entspricht der Verteilung von Diazepam ins Gewebe, also der Herstellung des Gleichgewichtes zwischen den Kompartimenten C_D und C_G . Nach der ersten Stunde tritt ein linearer Abfall der Konzentration auf, die Halbwertszeit beträgt 2 1/2 bis 3 Stunden (Abb. 9). Dieser Abfall ist durch Elimination von Diazepam aus dem Blut zu erklären. Nach 6 Stunden wird in allen Kurven ein Wiederanstieg der Konzentration gefunden, der als Folge des enterohepatischen Kreislaufs aufgefaßt werden kann. Zwischen dem Kompartiment Blut (C_B) und dem Kompartiment Darm (C_E) besteht demnach kein Gleichgewicht, sondern ein Wechsel in der Richtung von biliärer Ausscheidung und Rückresorption. Die Größe dieses Kompartimentes ändert sich also ständig. Dabei werden Konzentrationen erreicht, die etwa 60 bis 80 % derjenigen betragen, die in der Zeit direkt nach der Gabe auftreten. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse von BAIRD und HAILEY (2, 3).

Blutspiegelkurven nach intramuskulärer Gabe (Abb. 11 - 15).

In allen Kurven findet sich ein rascher Anstieg der Konzentrationen. Mit Ausnahme von einer Kurve (Abb. 12/2) findet man einen zweigipfligen Peak im Zeitraum zwischen 30 und 90 Minuten. Bis zu drei Stunden nach der Gabe zeigt sich in allen Kurven ein Verlauf, der, abgesehen von 2 Fällen (Abb. 11/2, 12/2), eine nahezu konstante Konzentration zeigt. Wie nach intravenöser Gabe erfolgt nach 6 Stunden ein Wiederanstieg der Blutspiegel. Bei dieser Applikationsform tritt als weiteres Kompartiment der Muskel als Depot hinzu.

Die Bestimmung der Resorption und damit der Verhältnisse der Verteilung des Pharmakons kurz nach der Injektion wurde nach dem Prinzip der korrespondierenden Flächen von DOST (14) vorgenommen. Diesem Prinzip liegt folgende Modellvorstellung zugrunde: Es wird eine Dosis von 20 mg in das Kompartiment Muskel-Depot injiziert. Von dort aus verteilt sich die Substanz in die anderen Kompartimente Blut (C_B), Gewebe (C_G) und infolge des enterohepatischen Kreislaufs in den Darm (C_E) (Abb. 1).

Die Fläche unterhalb der Blutspiegelkurve ist proportional der gegebenen Dosis. Im Referenzversuch wird das Mittel in einer beliebigen Dosis in das Kompartiment Blut intravenös eingegeben.

Da sich hier wie im Hauptversuch ein Gleichgewicht mit den anderen Kompartimenten einstellt, wobei das Muskeldepot nicht mit einbezogen wird, kann so durch Vergleich der Flächen unter beiden Kurven auf die Menge des Pharmakons im Muskel zurückgeschlossen werden. Zur Auswertung werden beide Kurven so gezeichnet, daß sie sich zum Meßzeitpunkt schneiden. Dann können folgende korrespondierende Flächen abgeleitet werden (Abb. 14).

Die Teilflächen sind folgendermaßen definiert:

Occupancy: Die Menge des Pharmakons, die sich zum Zeitpunkt t im Blut befindet und die meßbare Konzentration y bewirkt.

Transit: Die Teilmenge, die zum Zeitpunkt t bereits irreversibel eliminiert wurde.

Transfer: Die Menge, die zum Zeitpunkt t aus dem Depot resorbiert wurde.

Availments: Die Menge, die sich zum Zeitpunkt t noch im Depot befindet.

Dieses Verfahren der Auswertung ist nach GLADTKE und HATTINGBERG (28) anwendbar für jedes pharmakokinetische Modell. Dabei ist eine mathematische Beschreibung der Blutspiegelkurve nicht notwendig. Es ist daher für die Auswertung folgendes zu bemerken.

Eine mathematische Beschreibung der vorliegenden Blutspiegelkurven war möglich für diejenige nach intravenöser Gabe. Hier konnte eine Halbwertszeit von 2 1/2 bis 3 Stunden ermittelt werden. Für die Kurve nach intramuskulärer Gabe war die Ermittlung von pharmakokinetischen Konstanten nicht möglich. Durch Extrapolierung der Blutspiegelkurve nach intravenöser Gabe auf 0 war es möglich, eine Referenzkurve zu erhalten, in der die Verteilung in das Kompartiment C_E nicht mit erfaßt wird. Diese Blutspiegelkurve ist durch vorwiegende Elimination gekennzeichnet. (28, S. 10).

Es sind also zwei Referenzkurven vorgegeben, erstens diejenige mit Erfassung des enterohepatischen Kompartimentes, zweitens ohne Berücksichtigung des enterohepatischen Kreislaufs. Es ist also möglich, dieses Kompartiment durch diese zusätzliche korrespondierende Fläche mit zu bestimmen. In Abb. 15 sind die so erhaltenen korrespondierenden Flächen dargestellt.

Die Umrechnung der Flächen in Substanzmengen erfolgt durch folgende Beziehung:

$$\begin{array}{llll} F_t \sim m_t & \text{Teilfläche} & \sim & \text{Teilmenge} \\ F_{\text{ges}} \sim m_{\text{ges}} & \text{Gesamtfläche} & \sim & \text{Gesamtmenge} \end{array}$$

Anmerkung: Zeichen $\sim$ = proportional

Die Teilflächen wurden ermittelt, indem sie ausgeschnitten und auf der Analysenwaage gewogen wurden. Es wurden die Teilflächen für $t = 20, 30, 60$ und 120 Minuten bestimmt. Als Fehler ist zu berücksichtigen, daß die Messungen der Blutspiegel nicht bis zum vollständigen Abfall auf 0 durchgeführt wurden. Daher ergeben sich große Werte für $t = 120$ Minuten.

b) MESSUNG DER BETA - AMPLITU DEN IM EEG.

Diazepam verursacht im EEG wie Barbiturate eine Aktivierung der beta - Wellen, die besonders stark ausgeprägt ist in den präfrontalen Ableitungen (8).

Wegen zu starker Muskelaktionspotentialen konnten diese Ableitungen nicht zur Auswertung herangezogen werden. Es wurden die temporalen Potentiale auf Band mitgeschnitten. Die Auswertung erfolgte durch einen Digitalrechner, der die Anteile der verschiedenen Wellen bestimmte und dies in einem Diagramm darstellte (Abb. 16, 16a). Die Veränderung im EEG zeigte sich besonders im Frequenzbereich von 12 bis 17 Hz (β_1 - Bereich). Die in den Abbildungen 5 bis 8 und 11 bis 13 dargestellten Amplituden stellen die Summe aller in diesem Bereich gemessenen Veränderungen dar.

Nach GIBBS und GIBBS (27) ist die Aktivierung der beta-Wellen nach Gabe von Diazepam als Nebenwirkung ohne Korrelation zum klinischen Effekt aufzufassen. Diese Meinung wird durch die Untersuchungen von METCALF (45) unterstützt, der jedoch eine große Spezifität der EEG - Veränderungen feststellte und die Ableitung als diagnostisches Hilfsmittel vorschlägt.

Aus diesem Grunde sollte versucht werden, die Konzentration von Diazepam im Blut zu finden, bei der eine Aktivierung der beta - Wellen im EEG auftrat. Diese konnte am einfachsten dadurch gefunden werden, indem die Konzentration bestimmt wurde, bei der nach intravenöser Gabe die Grundaktivität, d. h. die Aktivität vor Gabe des Mittels, wieder erreicht wurde.

Vergleicht man die Blutspiegel und die Verläufe der beta-Amplituden (Abb. 5 - 8, 11 - 13), so ist eine Parallelität besonders nach intravenöser Gabe zu verzeichnen. Es erschien daher sinnvoll, die Korrelation der Werte nach intravenöser und intramuskulärer Gabe zu berechnen und zu vergleichen.

c) BEURTEILUNG DER SEDIERENDEN WIRKUNG

Die klinische Studie hatte zwei Motive. Erstens sollte eine Verlaufskontrolle der Wirkung von Diazepam im Vergleich mit den Blutspiegelkonzentrationen, zweitens ein Vergleich mit Dolantin und einem Placebo durchgeführt werden.

Zu dieser Studie wurden 47 männliche Patienten der urologischen Klinik im Alter zwischen 20 und 65 Jahren mit einem Allgemeinzustand I und II (50) herangezogen, die sich verschiedenen Operationen unterzogen.

Die Prämedikation verordnete der für die urologische Abteilung zuständige Anaesthesist.

Die Patienten bekamen 1 1/2 Stunden vor der Operation entweder 20 mg Valium und 0,5 mg Atropin, 75 - 100 mg Dolantin + 0,5 mg Atropin oder 2 ml Na CL + 0,5 mg Atropin vom Pfleger auf der Station intramuskulär gespritzt. Patient und Untersucher wußten bis auf fünf Fälle nicht, um welche der Verordnungen es sich handelte. Die Patienten wurden vor der Gabe und in den folgenden 1 1/2 Stunden alle 30 Minuten beurteilt. Die letzte Untersuchung fand in der Mehrzahl der Fälle im Op statt, in 3 Fällen konnten aus organisatorischen Gründen insgesamt 3 Besuche erfolgen.

In der Valiumgruppe waren die Patienten normgewichtig, d. h. ein durchschnittliches Körpergewicht von 71,7 kg bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 174,2 cm. Dadurch wurde gewährleistet, daß die Verteilung des Mittels im Fettgewebe bei allen Patienten die gleiche war. Außerdem ergab sich eine ungefähre Dosierung nach Körpergewicht bei konstanter Größe des muskulären Depots. Dolantin wurde nach Körpergewicht dosiert, während in der Placebogruppe das Körpergewicht nicht berücksichtigt wurde.

Die Patienten wurden je nach Interesse über die Untersuchung aufgeklärt. Es wurde ihnen gesagt, daß es sich um die Überprüfung eines schon lange im Gebrauch befindlichen Medikamentes handle. Es ergaben sich keinerlei Schwierigkeiten in der Zusammenarbeit.

Die Wirkung wurde in Anlehnung an die bereits erwähnte grundlegende Publikation von DUNDEE und Mitarbeiter (20) über die Durchführung von Untersuchungen zur Wirksamkeit von Medikamenten bei der Prämedikation beurteilt.

Es wurden dabei folgende Kriterien bewertet:

1. Somnolenz

keine, der Patient ist wach und spürt auch
subjektiv keine Müdigkeit
ruhig bis müde
schläft, leicht aufweckbar
schläft, schwer aufweckbar

2. Ängstlichkeit, das subjektive Befinden des Patienten

keine
leichte
mäßige
merkliche

3. Erregung, der Eindruck, den der Patient auf den Untersucher macht. Zur Objektivierung lassen sich Parameter wie Sprache, nervöse Bewegungen, Schwitzen, sowie Blutdruck- und Pulsanstieg heranziehen.

keine
mäßige
merkliche

Die unter Punkt 1 bis 3 erfaßten Wertungen, Erhöhung der Somnolenz, Verringerung von Ängstlichkeit und Erregung waren in einer Bewertungsskala als erwünschte Wirkung zusammengefaßt.

Als Nebenwirkungen oder unerwünschte Wirkungen wurden berücksichtigt:

4. Schmerzen bei und nach der Injektion
5. Schwindel
6. Übelkeit
7. Dysphorische Zustände
8. Blutdruckabfall um mehr als 20 mmHg,
Pulsabfall um mehr als 20/min

Für die Bewertung wurde mit Hilfe eines Punktesystems eine
Rangierung vorgenommen:

1. Somnolenz	
wach	+ 1
schläfrig, müde	+ 3
schläft, leicht aufweckbar	+ 5
schläft, schwer aufweckbar	+ 3
2. Ängstlichkeit	
keine	0
leichte / mäßige	- 0,5
merkliche	- 1
3. Erregung	
keine	0
mäßige	- 0,5
merkliche	- 1
4. keine Nebenwirkungen	- 1
5. leichte Nebenwirkungen	- 1
Schwindel, Übelkeit	
Blutdruck oder Pulsabfall	- 2

Beispiel:

Somnolenz	
schläft, leicht aufweckbar	+ 5
Ängstlichkeit	
leichte	- 0,5
Erregung	
keine	0
Nebenwirkungen	
keine	- 1
	+ 3,5

Aus einer solchen Punktverteilung ergibt sich unter Berücksichtigung aller Möglichkeiten eine Bewertungsskala von - 2 und schlechter bis + 4.

- 2	- 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
schlechte		keine	geringe	mäßige	gute	sehr gute Sedierung

In Tab. 3 - 5 sind die Bewertungen aufgeführt. Dabei ist in der ersten Zeile die Punktzahl für die erwünschte, in der zweiten Zeile für die unerwünschte, in der dritten Zeile für die insgesamt erzielte Wirkung, jeweils nach 30, 60 und 90 Minuten dargestellt. Die Gesamtpunktezahl wurde auch für den statistischen Vergleich der drei Gruppen untereinander verwendet, der mit dem U - Test von MANN und WHITNEY (9, S. 205) durchgeführt wurde.

d) ERGEBNISSE

1. Bei der Bestimmung der verschiedenen Kompartimente von Diazepam nach intramuskulärer Gabe nach dem Prinzip der korrespondierenden Flächen nach DOST ergaben sich folgende Ergebnisse:

C_D : Kompartiment Muskeldepot, entspricht der korrespondierenden Fläche Availments nach DOST.

C_B : Blutkompartiment, entspricht der korrespondierenden Fläche unterhalb der auf 0 extrapolierten

Referenzkurve, Occupancy nach DOST.

C_E : Enterohepatisches Kompartiment, entspricht der korrespondierenden Fläche zwischen den beiden Referenzkurven.

C_A : Eliminationskompartiment, entspricht der korrespondierenden Fläche Transit nach DOST.

C_B , C_E und C_A entsprechen der korrespondierenden Fläche Transfer nach DOST.

Die Ergebnisse im einzelnen sind folgendermaßen:

Kompartiment	20	30	60	120 Minuten
C_D	7,27	6,26	5,18	4,09 mg
C_B	5,09	7,75	9,48	8,56 mg
C_E	7,44	5,44	3,52	2,50 mg
C_A	0,29	0,54	1,86	4,88 mg
Transfer	12,87	13,67	14,84	15,95 mg

Bewertung:

Die Bestimmung der Mengen im muskulären Depot zeigt, daß die Resorption in der ersten Stunde rasch verläuft, dann jedoch nachläßt. Nach dieser klinisch bedeutsamen ersten Stunde sind noch ca. 25 % der gegebenen Dosis im Depot vorhanden.

Die insgesamt umgesetzte Menge (Transfer) verteilt sich schnell auf die Kompartimente Blut und Gewebe und geht auch rasch in den enterohepatischen Kreislauf über. Es läßt sich nicht sagen, ob in C_E auch Anteile aus anderen Kompartimenten enthalten sind.

Auf Grund der Bestimmungsmethode ist jedoch anzunehmen, daß der größte Teil dieser Menge ins Intestinum ausgeschiedenes Diazepam darstellt. Auffallend ist, daß der größte Teil der gegebenen Dosis, nach 20 Minuten 75 %, nach 30 Minuten 55 %, nach 60 Minuten 40 % und nach 120 Minuten 30 % in Kompartimenten vorliegt (Abb. 17), in denen eine Wirksamkeit nicht entfaltet werden kann. Zusätzlich sind nach 120 Minuten bereits 25 % irreversibel ausgeschieden. Daraus folgt, daß nur etwa die Hälfte der gegebenen Menge im Blut vorliegt und wirksam ist.

2. Bei der Auswertung der EEG's zeigt sich, daß eine Parallelität zwischen Blutspiegeln und der Höhe der beta - Amplituden besteht. Bei den Kurven nach intravenöser Gabe kann man erkennen, daß die Aktivität im EEG rasch abnimmt. Es wurde die Blutspiegelkonzentration bestimmt, bei der die Aktivität im EEG die Ausgangslage wieder erreicht hatte (Tab. 9).

Dies Ergebnis, bei dem die Konzentrationen mit 0,2 bis 0,25 µg/ml gut übereinstimmen, zeigt die Abhängigkeit der beta - Wellen vom Blutspiegel. Ob diese Konzentrationen auch klinisch von Bedeutung sind, läßt sich durch diesen Vergleich nicht sagen. Die Veränderungen, die nach intramuskulärer Gabe im EEG auftraten (Abb. 11 - 13), schienen geringer zu sein als diejenigen nach intravenöser Applikation (Abb. 5 - 8). Daher wurden die Korrelationskoeffizienten der Werte nach beiden Versuchen berechnet und verglichen.

Als Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte:

$$r_{i.m.} = 0,2492$$

$$r_{i.v.} = 0,5473$$

Obwohl die Koeffizienten auf den ersten Blick stark unterschiedlich erscheinen, besteht jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,5$). Dies bedeutet, daß beide Koeffizienten einer Grundgesamtheit mit gleichem Korrelationskoeffizienten entstammen. Der gemeinsame Korrelationskoeffizient, durch z - Transformation (9, S. 247) errechnet, beträgt 0,4035. Dieser Wert ist signifikant unterschiedlich ($p = 0,05$) von 0. Das bedeutet, daß zwischen Blutspiegeln und beta - Amplituden im EEG eine Korrelation besteht.

3. Im zweiten Teil der Untersuchung wurde die sedierende Wirkung von Diazepam im klinischen Versuch bei der Prämedikation untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Ergebnisse der Blutspiegeluntersuchung nicht ohne weiteres auf die klinische Wirkung übertragen werden dürfen. In Tab. 7 bis 9 sind die Ergebnisse für die Sedierung in den einzelnen Gruppen aufgeführt. Dabei zeigt sich, daß in der Valiumgruppe nur eine geringe Wirkung auftritt. Bei der Somnolenz beobachtet man eine leichte Verschiebung zu einer schläfrigeren Lage. Anders ist das Bild beim Dolantin. Hier ist eine Tendenz zur ausgeglichenen und ruhigeren Haltung zu erkennen.

Folgende unerwünschten Wirkungen traten auf: In der Valiumgruppe klagte ein Patient über Schmerzen an der Injektionsstelle. In der Dolantingruppe hatten 5 Patienten Schwindel, ein Patient hatte einen Blutdruckanstieg um mehr als 20 mmHg, in einem Fall war ein Absinken des Pulses um mehr als 30 Schläge/min zu verzeichnen.

In der Placebogruppe konnte in zwei Fällen ein Blutdruckanstieg und ein Pulsanstieg bei drei Patienten beobachtet werden.

Noch deutlicher wird das Bild, wenn man die prozentuale Verteilung der Sedierung bei den drei Gruppen vergleicht (Abb. 18 a - c).

Daraus geht hervor, daß Dolantin nach 60 und 90 Minuten in einem höheren Prozentsatz als nach Diazepamgabe eine mäßige bis sehr gute Sedierung bewirkte. Diese Wirkung findet man nach 30 Minuten bei Dolantin in 26,6 %, bei Valium in 35,5 % der Fälle. Nach 60 Minuten ist die mäßige bis sehr gute Wirkung bei Dolantin in 59,9 %, bei Valium in 41,2 %, nach 90 Minuten in 53,2 % bei Dolantin, in nur 25 % der Fälle bei Valium erreicht. Keine sedierende Wirkung fand sich bei Valium während der gesamten Zeit in 35 - 41 %, bei Dolantin in 33 % der Fälle nach 30 und 60 Minuten, in nur 6,6 % nach 90 Minuten.

Bei der statistischen Auswertung ist ein Unterschied lediglich nach 90 Minuten zu verzeichnen. Es ergab sich beim Vergleich zwischen Valium und Dolantin kein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) nach 30 und 60 Minuten.

Nach 90 Minuten war Dolantin jedoch signifikant besser als Valium. Der Vergleich zwischen Valium und dem Placebo ergab nach 30 und 60 Minuten einen signifikanten Unterschied, nach 90 Minuten nicht mehr. Dolantin war bei allen Vergleichswerten signifikant besser als das Placebo.

Es muß noch hinzugefügt werden, daß insgesamt 9 Patienten am Abend vorher Schlafmittel bekommen hatten. In der Valiumgruppe hatte ein Patient wegen psychischer Störungen regelmäßig Lorazepam (Tavor) eingenommen. Diese Medikation hatte keine Auswirkung auf den Patienten, er blieb während der Zeit der Prämedikation unruhig. In der Dolantingruppe erhielten je 2 Patienten 5 bzw. 10 mg Diazepam p.o. Von den beiden ersten war ein Patient vor Gabe der Prämedikation ruhig, die Sedierung hatte einen ansteigenden Verlauf. Der andere Patient war vor der Gabe der Prämedikation aufgeregt und ängstlich, dies legte sich im Verlauf der Zeit. Der Patient blieb aber wach. Bei den anderen, die 10 mg erhalten hatten, ebenfalls einer ruhig und nach 90 Minuten sehr gut sediert, der andere aufgeregt und blieb wach, während sich die Erregung legte. Vier Patienten der Placebogruppe hatten am Tage vor der Operation ebenfalls Valium erhalten, ein Patient 2,5 mg, 3 Patienten 10 mg. Bei diesen Patienten änderte sich im Verlauf der Prämedikation nichts.

Es bleibt offen, ob die abendliche Gabe von Beruhigungsmitteln, auch Valium, an der Sedierung etwas ändert.

Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß das Gesamtergebnis dieser Arbeit durch eine solche Gabe bei den oben angeführten Patienten beeinflußt wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollte versucht werden, die Zusammenhänge zwischen dem pharmakokinetischen Verhalten und der klinischen Wirkung von Diazepam bei der Prämedikation darzustellen. Es handelt sich hierbei um den eng begrenzten Zeitraum, der die ersten 90 Minuten nach der intramuskulären Gabe umfaßt. Dafür bot sich die Bestimmung der Kompartimente nach dem Prinzip der korrespondierenden Flächen nach Dost an. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Resorption aus dem muskulären Depot in der ersten Stunde nach der Injektion schneller verläuft als in der zweiten. Gleichzeitig erfolgt eine Umverteilung aus dem Kompartiment Blut in andere Kompartimente, an denen das enterohepatische Kompartiment einen großen Anteil hat. Dieses Kompartiment steht nicht im Gleichgewicht mit dem Blut, es erfolgt ein periodischer Übergang des Medikamentes von dem einen in das andere Kompartiment. Aus diesen Gründen entwickelt sich ein stady state im Blut. Dabei wird eine Konzentration erreicht, deren Höhe offensichtlich ausreichend ist, um eine Sedierung unter Ruhebedingungen zu gewährleisten. Da die Sedierung trotz gleichbleibenden Blutspiegels nach 90 Minuten nachließ, liegt die Folgerung nahe, daß unter psychischer Belastung die Konzentration nicht ausreichend war, zumal die äußeren Bedingungen im Op nicht optimal waren und hierdurch eine starke psychische Belastung für den Patienten entstand.

Gerade hier aber sollte die Prämedikation wirken, um derartige Belastungen erträglich zu machen. Die gemessenen Konzentrationen stimmen überein mit den Ergebnissen von GARATTINI und Mitarbeiter (25, 26), die fanden, daß nach Gabe von 15 mg Diazepam per os bei einer Blutspiegelkonzentration von 0,15 bis 0,2 µg/ml in 43 %, bei 0,2 bis 0,3 µg/ml in 100 % der Fälle Müdigkeit beobachtet werden konnte.

Die Untersuchungen über die Korrelation zwischen Blutspiegeln und Veränderungen im EEG zeigen, daß in dem gemessenen Konzentrationsbereich die spezifische beta - Aktivierung im EEG auftritt. Diese Aktivierung ist nicht als Korrelat zum klinischen Effekt aufzufassen, da die Sedierung nicht ausgeprägt war.

Eine Antwort auf die Frage, warum die Sedierung nach oraler Gabe von einigen Autoren (1, 44, 49) günstiger beurteilt wird als nach intramuskulärer Injektion, kann auf Grund dieser Untersuchung nicht gegeben werden. Berücksichtigt man die Ergebnisse von KAPLAN und Mitarbeiter (39) nach oraler Gabe, die nach 60 Minuten eine vollständige Resorption feststellten, so muß bei dieser Applikationsform in kürzerer Zeit ein höherer Blutspiegel erwartet werden als nach intramuskulärer Gabe.

VI. SCHLUßFOLGERUNGEN

Die Untersuchung zeigt, daß nach intramuskulärer Gabe von Diazepam kein ausreichender Blutspiegel erreicht wird, um eine unter allen äußeren Bedingungen ausreichende Sedierung zu erhalten. Die frühzeitig einsetzende Verteilung aus dem Blut in andere Kompartimente bewirkt dabei ein steady state. Es kommt bei der verwendeten Dosis eine Konzentration zustande, bei der eine unter Ruhebedingungen ausreichende Sedierung erreicht wird, die jedoch unter psychischer Belastung zu gering ist. Um eine ausreichende Sedierung zu erreichen, müßte die Dosis erhöht werden. In Anlehnung an die Erfahrungen von TAKATSUKA (53), ROMAGNOLI und Mitarbeiter (48) und VIETOR (60) müßte diese zwischen 0,5 und 1,5 mg/kg liegen. Dabei ist berücksichtigt, daß bei Erwachsenen in der Regel niedriger dosiert werden muß als bei Kindern.

Ein 70 kg schwerer Patient würde dann eine Dosis von 40 bis 100 mg (= 8 bis 20 ml Injektionsflüssigkeit) erhalten. Das würde mehrere intramuskuläre Injektionen erforderlich machen, ein für klinische Belange impraktikables Verfahren. Obwohl bei der einmaligen Gabe die Kumulation und die Entstehung von pharmakologisch wirksamen Metaboliten nicht berücksichtigt zu werden braucht, erscheint wegen der Unmöglichkeit, die notwendige Dosis abzuschätzen, der Unbequemlichkeit für den Patienten und wegen des bei der erforderlichen hohen Dosis unvermeidlichen und unerwünschten Überhanges der Wirkung bis in die postoperative Phase, die intramuskuläre Gabe von Diazepam ein wenig geeignetes Verfahren für die präoperative Sedierung.

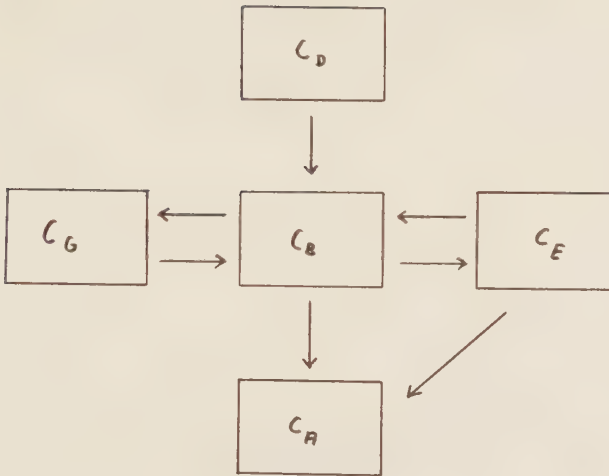


Abb. 1: Mehrkompartimentenmodell von Diazepam mit den in der vorliegenden Studie berücksichtigten und berechneten Kompartimenten

C_D : Kompartiment Muskel (entspricht der korrespondierenden Fläche Availments)

C_B : Kompartiment Blut (entspricht der korrespondierenden Fläche Occupancy)

C_A : Kompartiment Elimination (entspricht der korrespondierenden Fläche Transit)

C_G : Kompartiment Gewebe

C_E : Enterohepatisches Kompartiment (C_G und C_D sind in der korrespondierenden Fläche enthalten, die zwischen den Referenzkurven liegen, siehe Text S. 14)

C_B , C_E , C_G und C_A entsprechen zusammen der korrespondierenden Fläche Transfer, der insgesamt aus dem Muskel umgesetzten Menge.

Abb. 2 Blutspiegelkonzentrationen aus verschiedenen Untersuchungen nach oraler Gabe von Diazepam

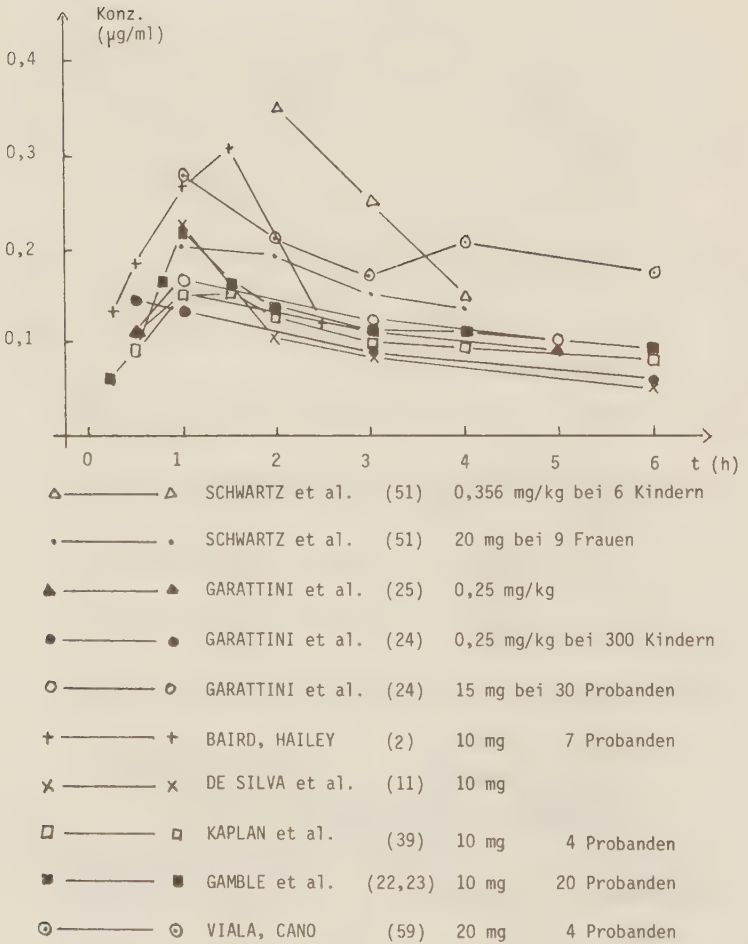
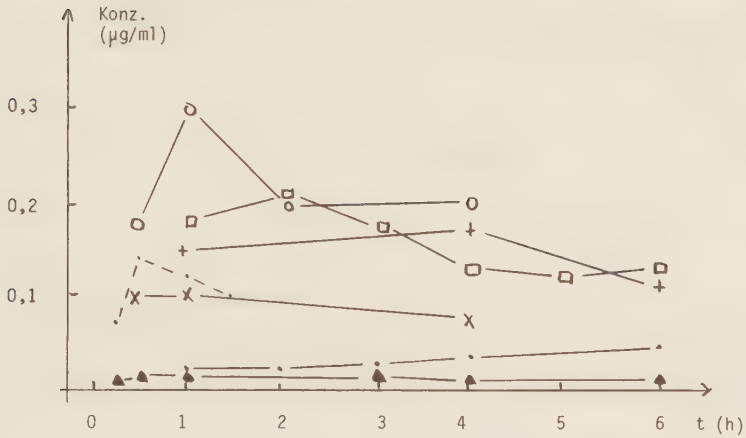


Abb. 3 Blutspegelkonzentrationen aus verschiedenen Untersuchungen nach intramuskulärer Gabe von Diazepam



▲ — ▲	IDANPÄÄN - HEIKKILÄ et al. (37)	5 mg (Schwangere)
× — ×	DE SILVA et al (11)	10 mg n = 3
□ — □	BAIRD, HAILEY (3)	10 mg n = 4
○ — ○	HILLESTAD et al. (35)	10 mg
+ — +	GARATTINI et al. (25)	0,3 mg/kg bei Kindern
• — •	GAMBLE et al. (22,23)	10 mg n = 31 (3 cm Nadel)
• - - - •	GAMBLE et al. (22)	10 mg n = 10 (4 cm Nadel)

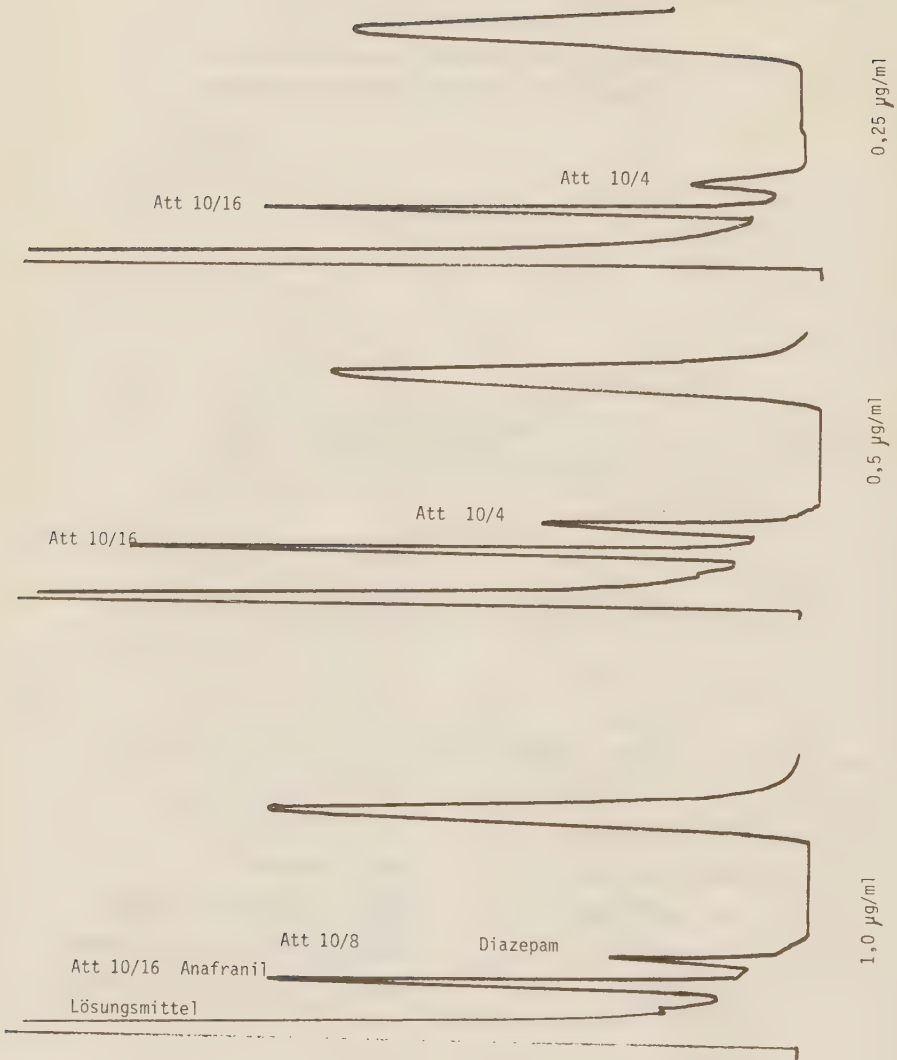
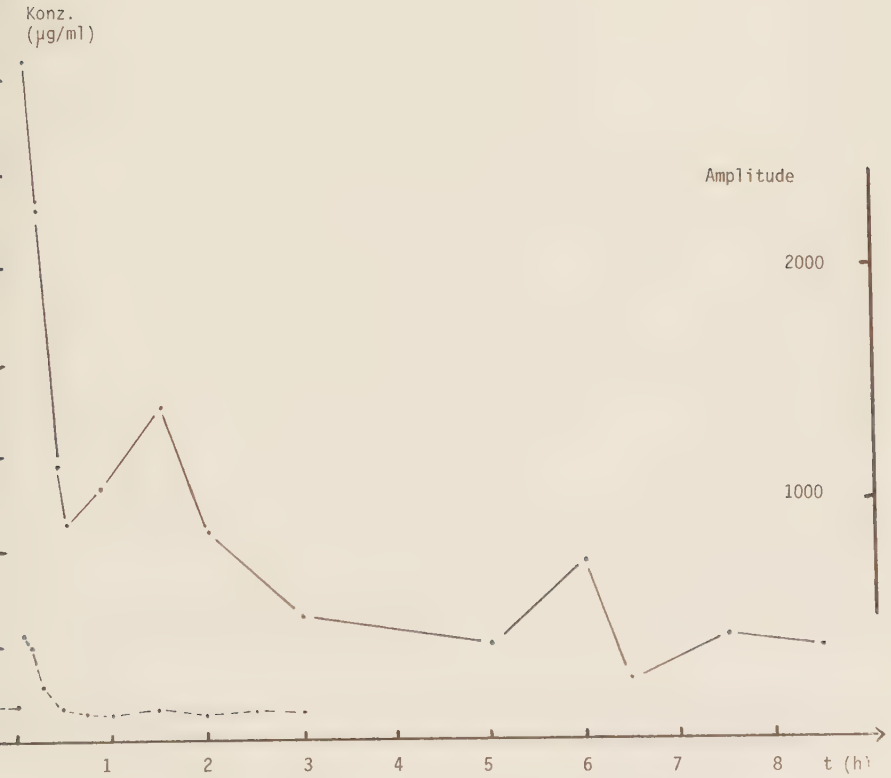


Abb. 4 Chromatogramme nach Extraktion von Diazepam in u-Heptan/15 % iso-Amylalkohol und Anafranil-Standard und Konzentrierung 125 : 1

Att: Empfindlichkeit des Elektrometers am Meßgerät



bb. 5 Diazepam-Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude im EEG nach 10 mg Diazepam intravenös bei Proband Nr. 1

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)
----- beta-Amplitude (Vergleichswert ohne Maßangabe) mit Angabe der Ausgangs-
amplitude.

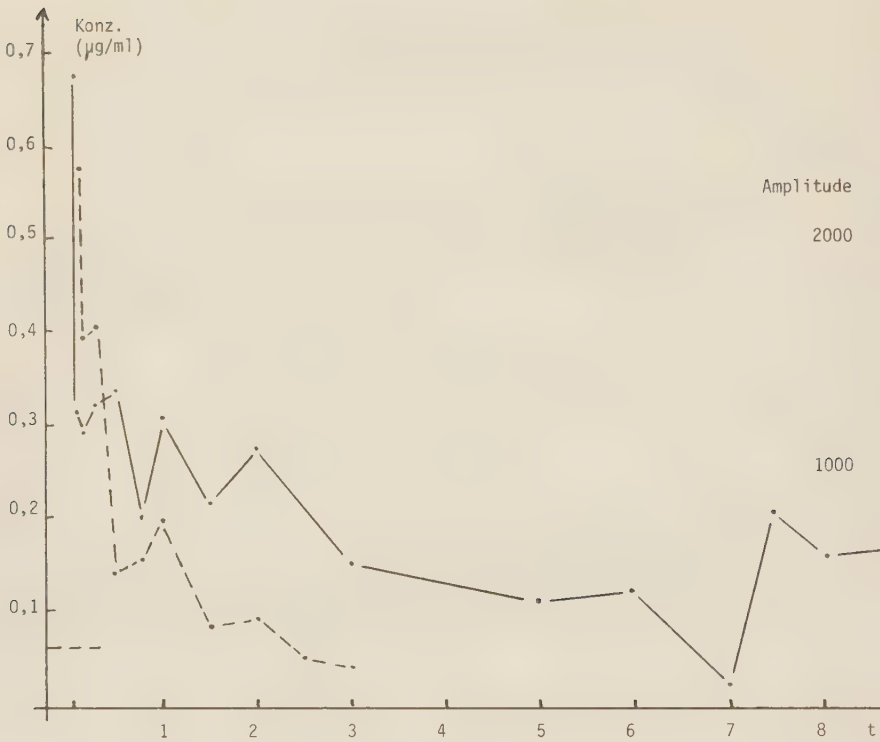


Abb. 6 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude im EEG nach 14 mg Diazepam intravenös bei Proband Nr. 2

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)
----- beta-Amplitude (Vergleichswerte ohne Maßangabe)

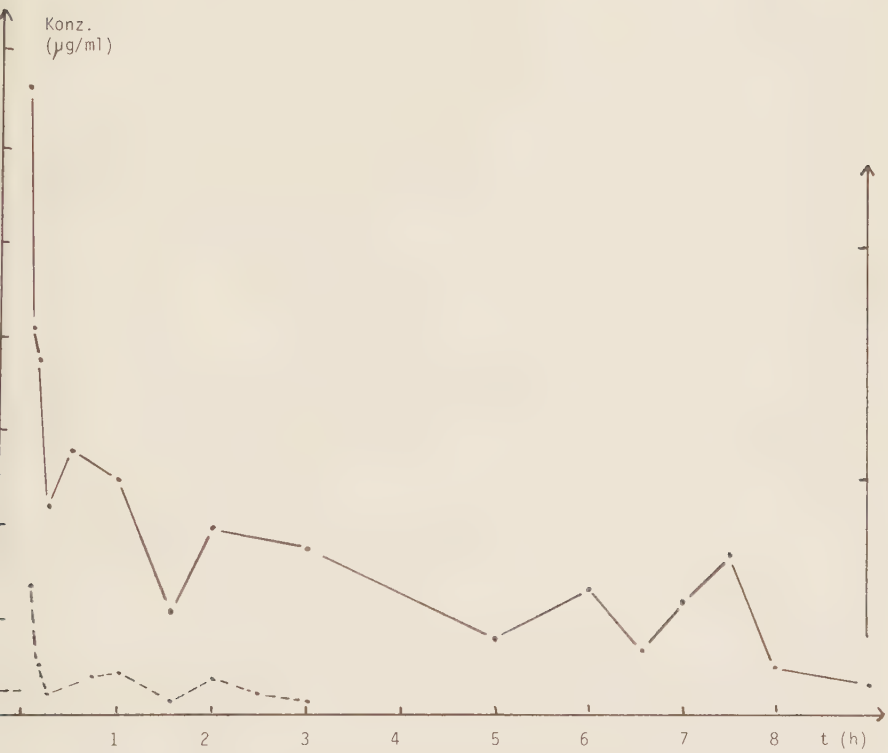


Abb. 7 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude im EEG nach 9 mg Diazepam intravenös bei Proband Nr. 3

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)
----- beta-Amplitude (Vergleichswerte ohne Maßangabe)

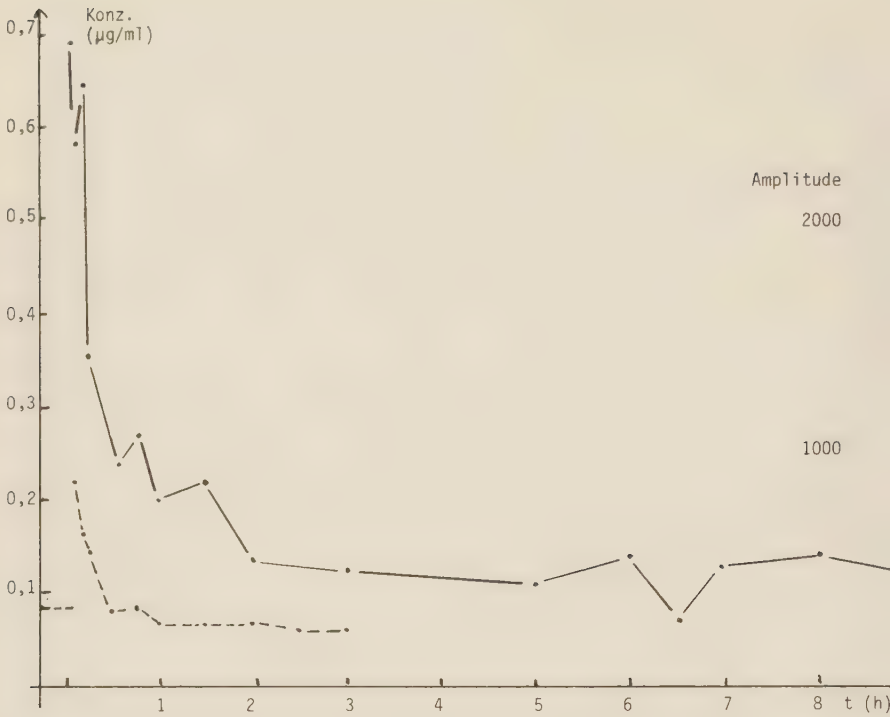


Abb. 8 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude im EEG nach 10 mg Diazepam intravenös bei Proband Nr. 4

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)
----- beta-Amplitude (Vergleichswerte ohne Maßangabe)

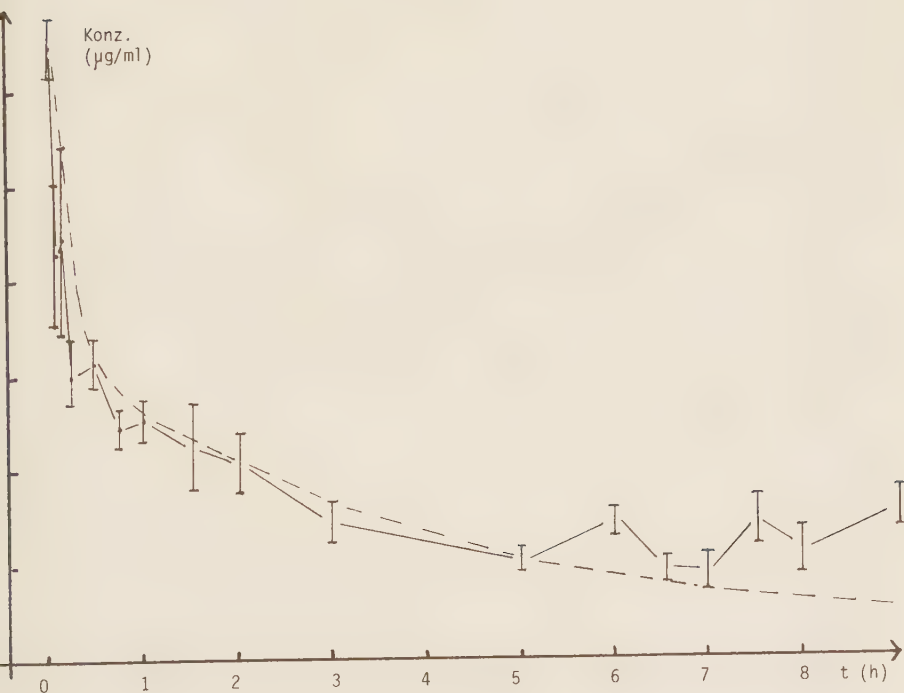


Abb. 9 Blutspiegelkurve nach Gabe von 10 mg/70 kg i.v.

— n = 4, mit Standardabweichung

- - - - - reine Elimination aus dem Blut, ermittelt durch Übertragung der Konzentration ins halblogarithmische System (Abb. 10) und Entnahme der Werte aus der sich ergebenden Geraden.

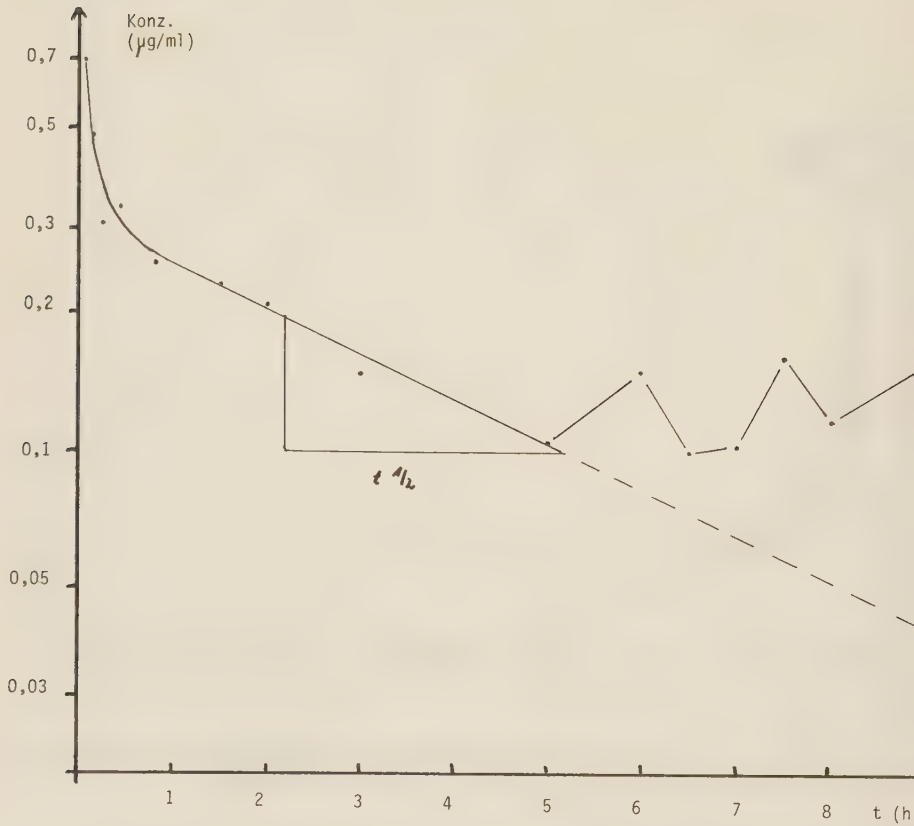


Abb. 10 Blutspiegelkurve nach Gabe von 10 mg/70 kg i.v.

n = 4

----- reine Elimination aus dem Blut

Abb. 11/1

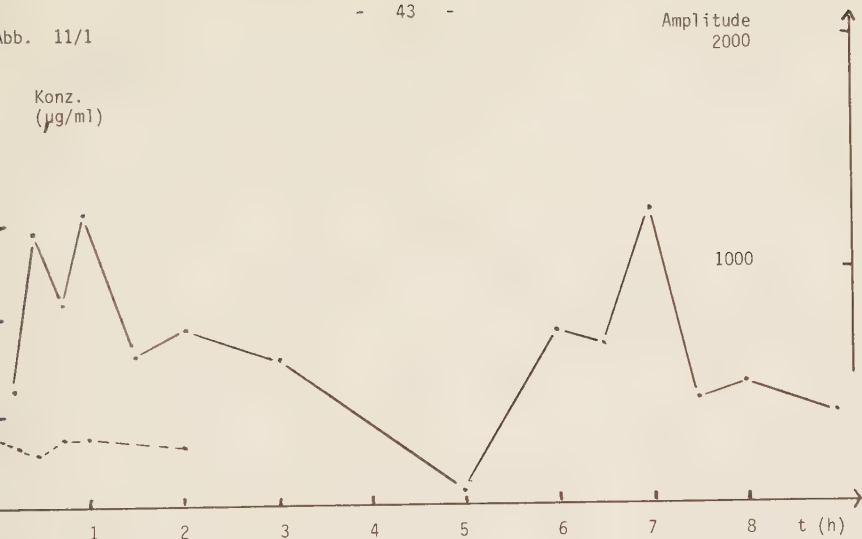


Abb. 11/2

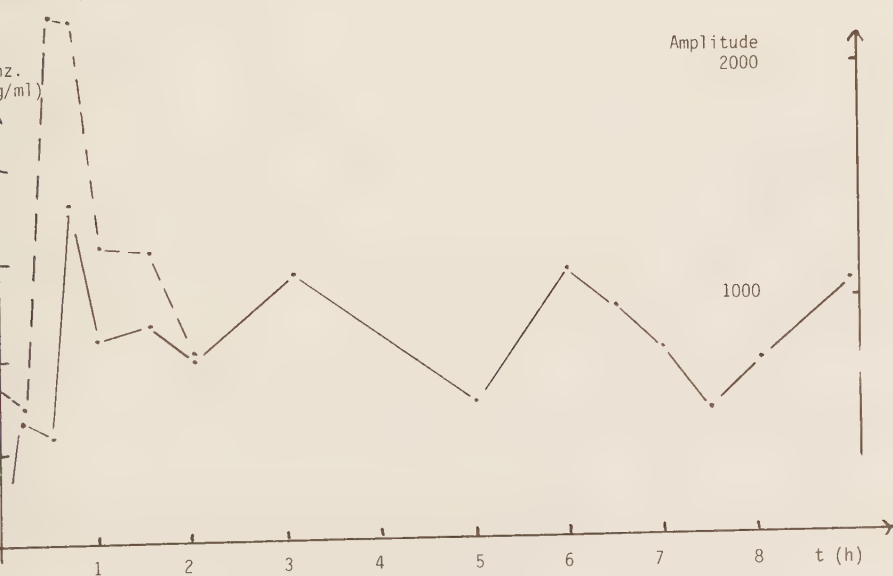


Abb. 11 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude nach 20 mg Diazepam i.m. bei Probanden Nr. 1 und Nr. 2

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)

----- beta-Amplitude (Vergleichsreihe ohne Maßangabe)

Abb. 12/1

Amplitude
2000

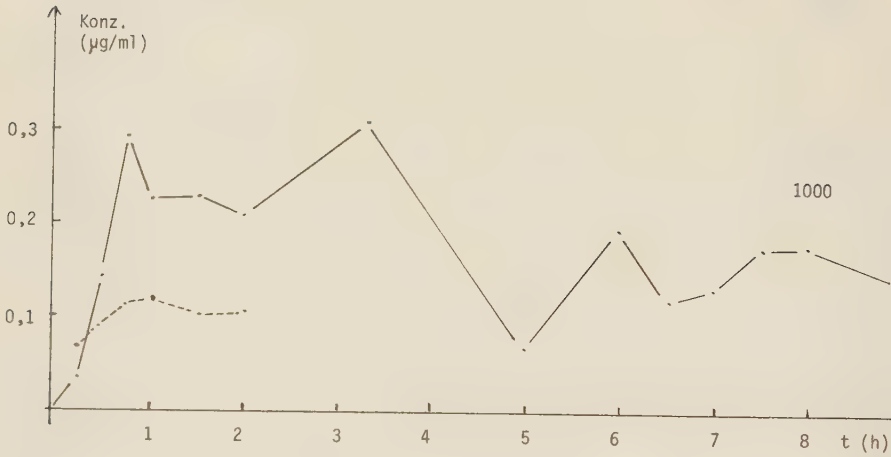


Abb. 12/2

Amplitude
2000

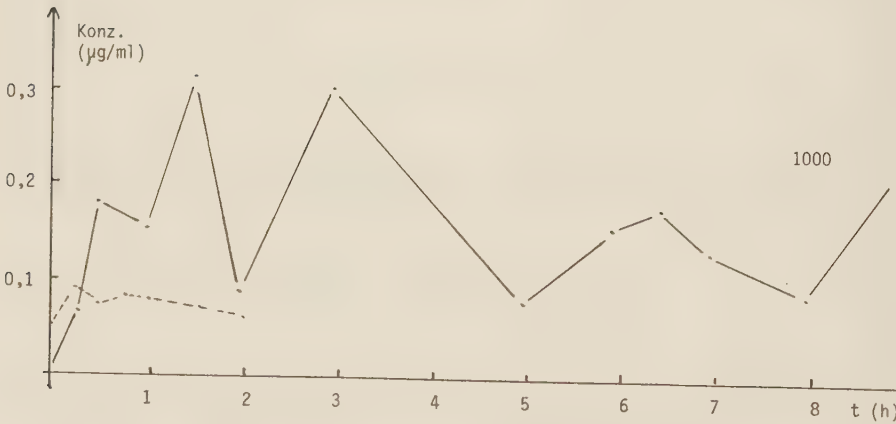


Abb. 12 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude nach 20 mg Diazepam i.m. bei Probanden Nr. 3 und 4

— Blutspiegel (µg/ml)
 - - - beta-Amplitude (Vergleichswert ohne Maßangabe)

Abb. 13/1

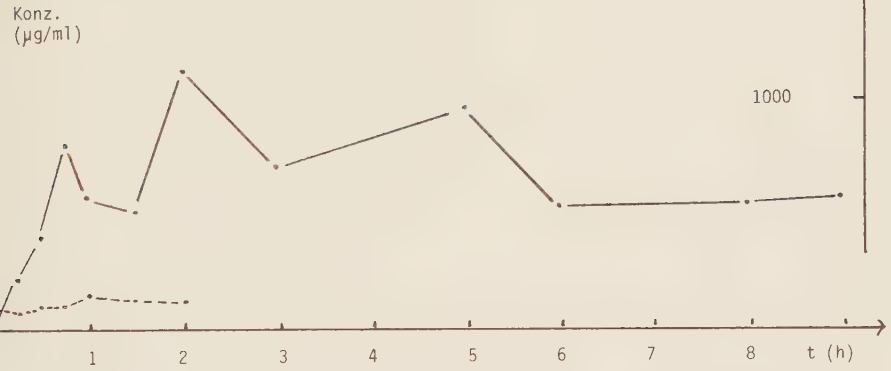


Abb. 13/2

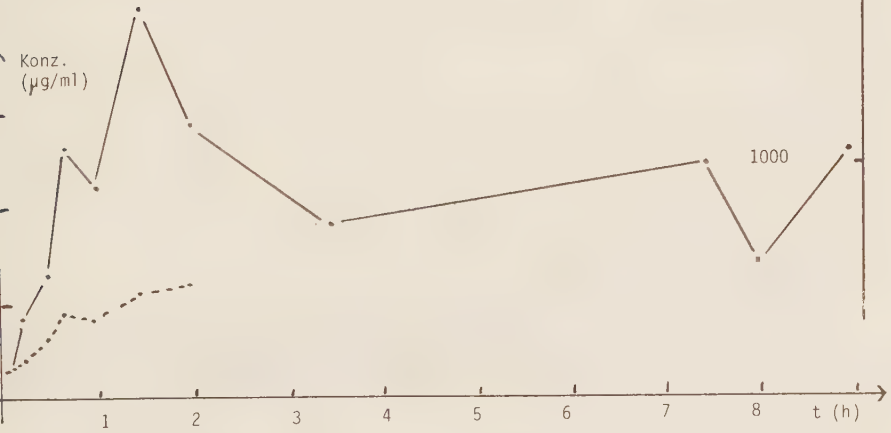


Abb. 13 Blutspiegel und Verlauf der beta-Amplitude nach 20 mg Diazepam i.m. bei Probanden Nr. 5 und 6.

———— Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)

----- beta-Amplitude (Vergleichswerte ohne Maßangabe)

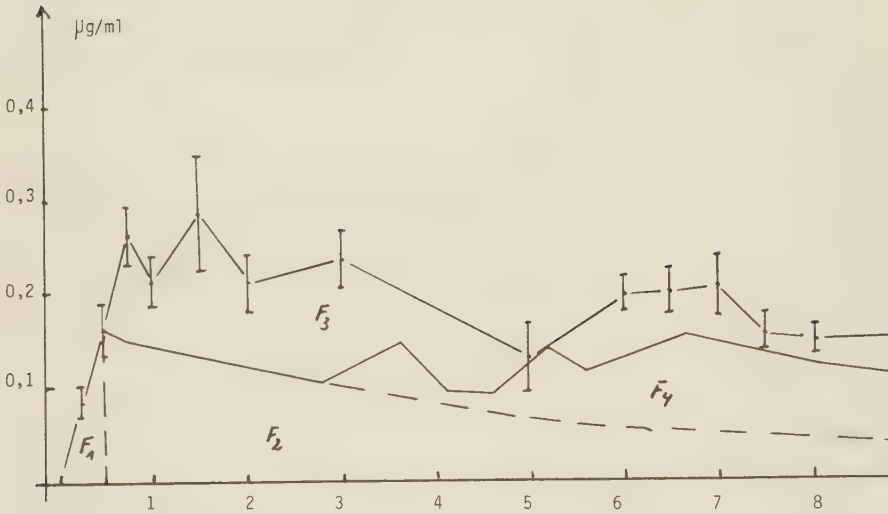


Abb. 14 Blutspiegelkurve ($n = 6$) mit Standardabweichung sowie korrespondierenden Flächen ($t = 30 \text{ min}$) nach Gabe von 20 mg Diazepam i.m.

F_1 Transit = Ausscheidungskompartiment

F_2 Occupancy = Blutkompartiment

F_3 Availments = Muskelkompartiment

F_4 je nach Bestimmung kann diese Fläche Occupancy oder Availments zugeordnet werden. Sie entspricht dem Kompartiment enterohepatischer Kreislauf.

F_1, F_2, F_4 Transfer = aus dem muskulären Depot insgesamt resorbierte Menge

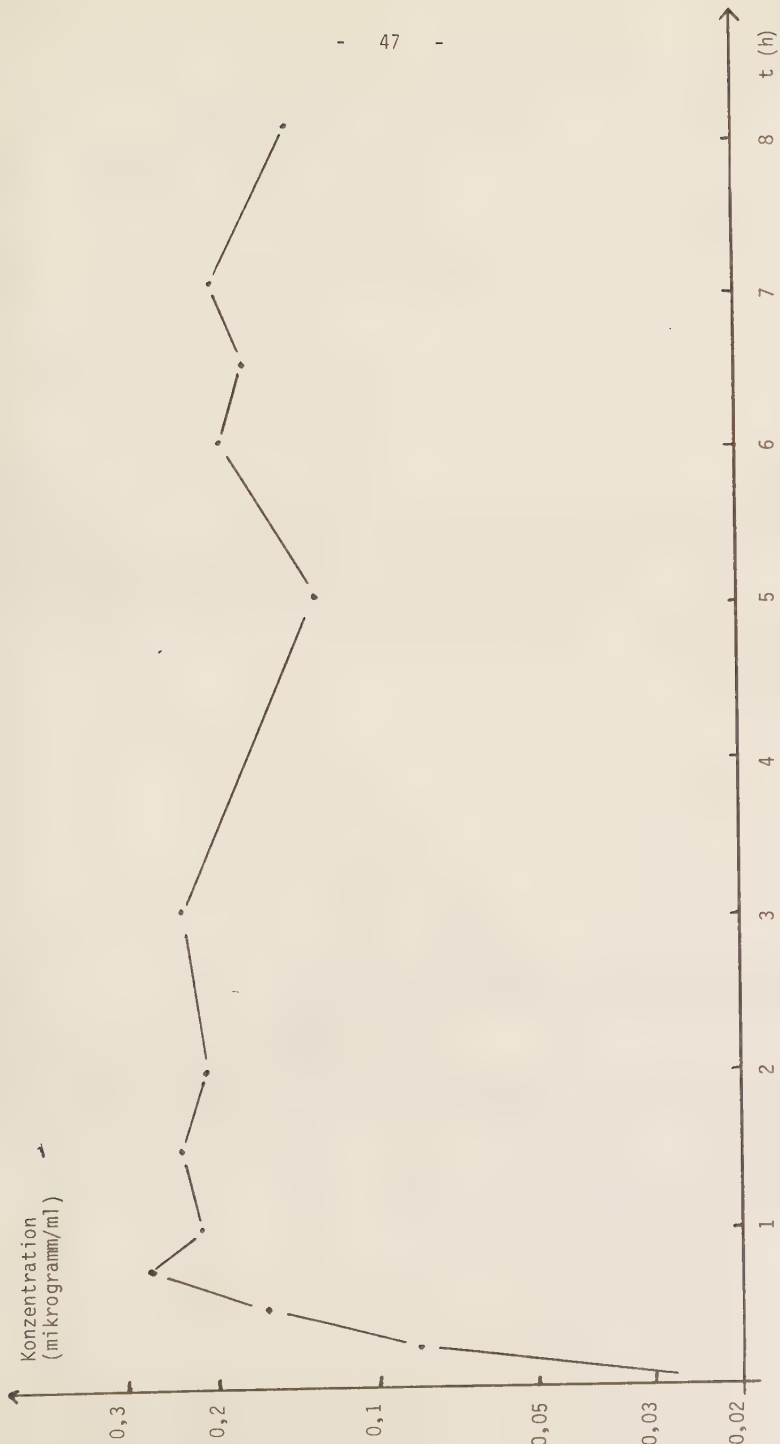


Abb. 15: Plasma-Spiegel nach 20 mg i.m. der Probanden 1 - 6

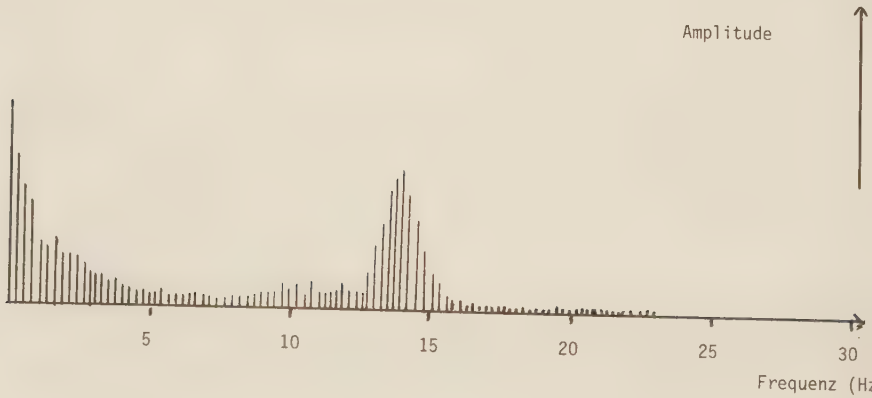
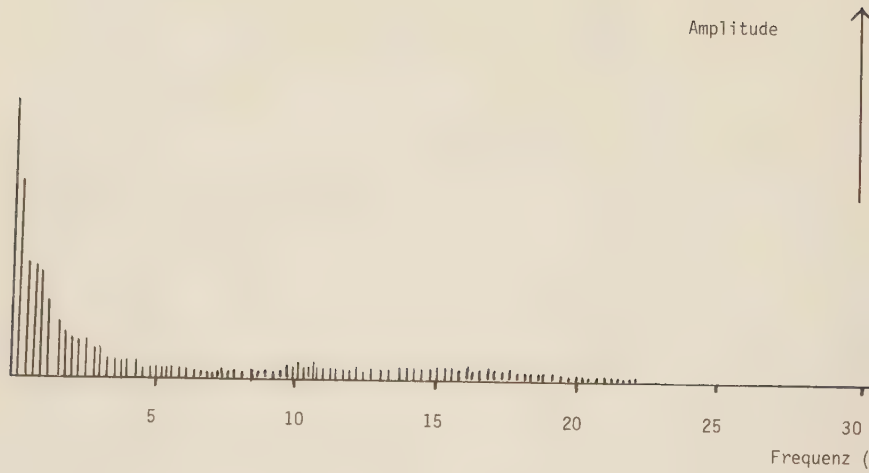
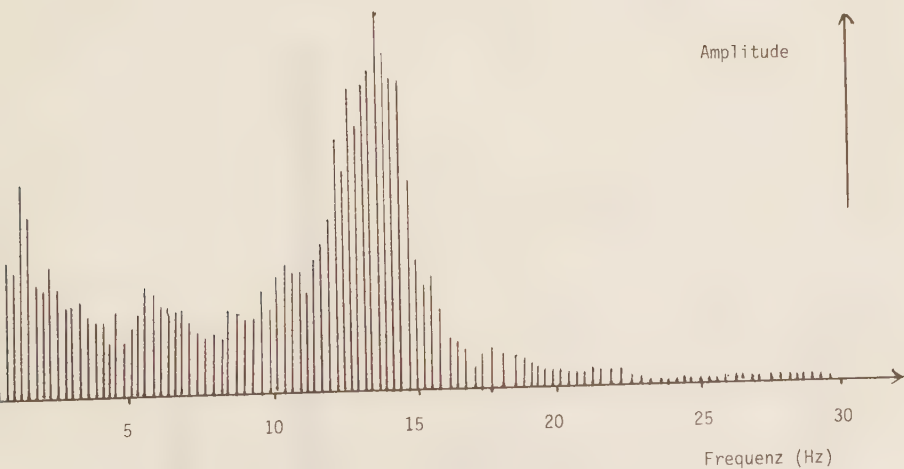
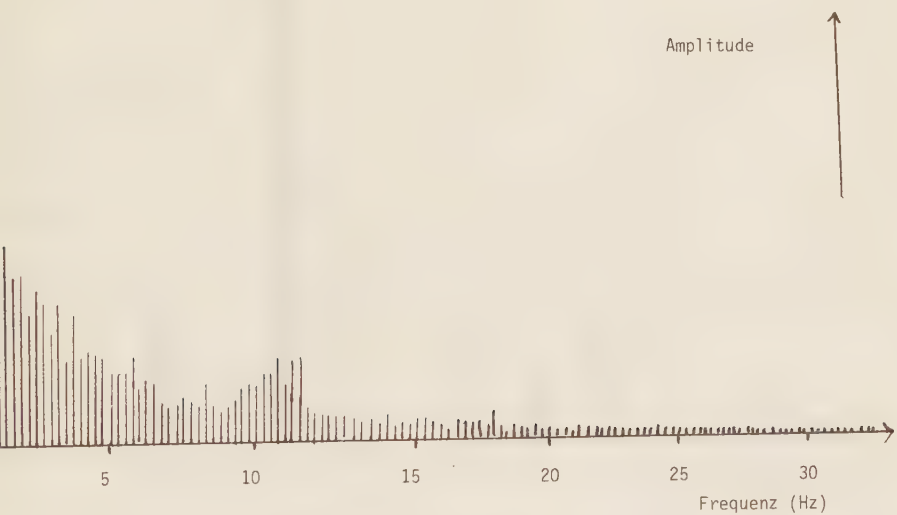


Abb. 16 EEG - Spektren bei Proband Nr. 2 vor und 30 Minuten nach Gabe von 20 mg Valium intramuskulär (Ampl. in Vergleichswerten ohne Maßangabe)

Abb. 16 a EEG - Spektren bei Proband Nr. 2 vor und 5 Minuten nach
Gabe von 15 mg Valium intravenös.



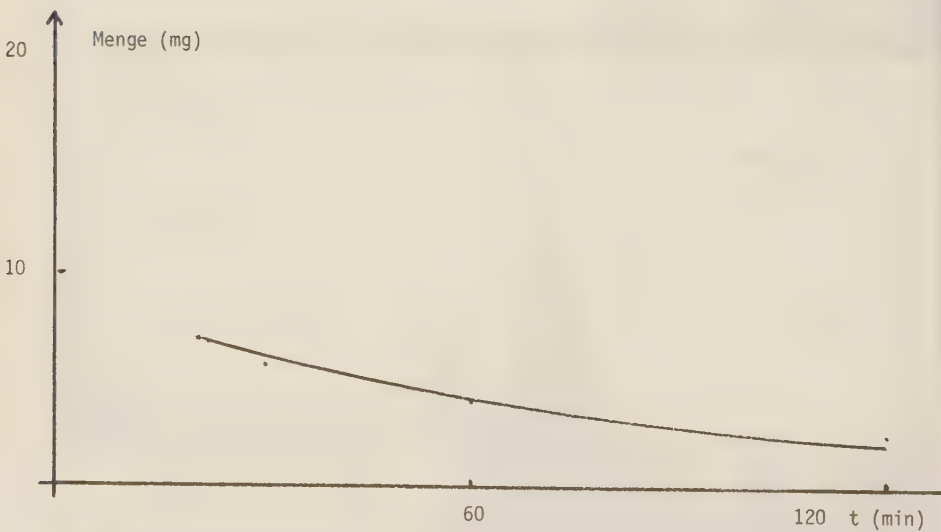
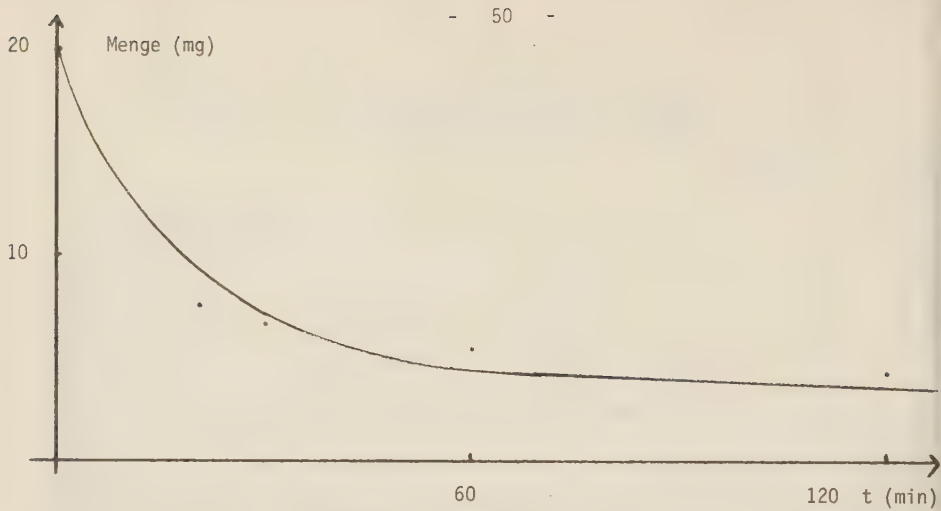


Abb. 17: Anteil der Kompartimente Muskeldepot (obere Skizze) und Gewebs- bzw. enterohepatisches Kompartiment (untere Skizze) nach intramuskulärer Gabe von 20 mg Diazepam während der ersten 2 Stunden nach der Injektion.

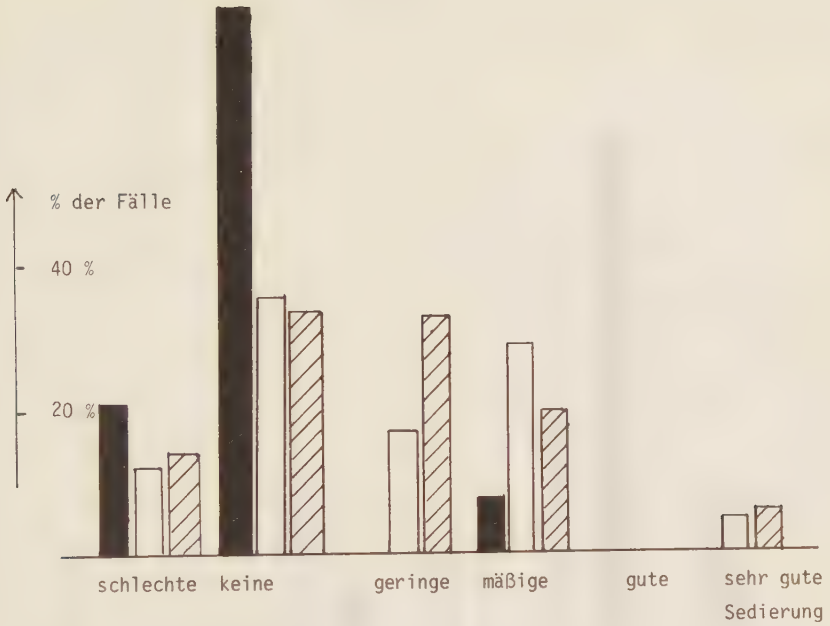


Abb. 18 a: nach 30 Minuten

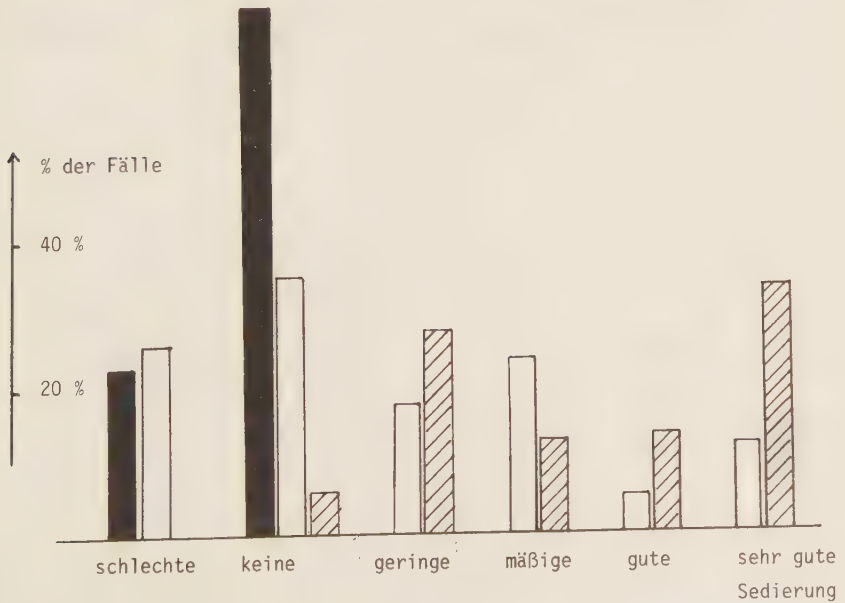
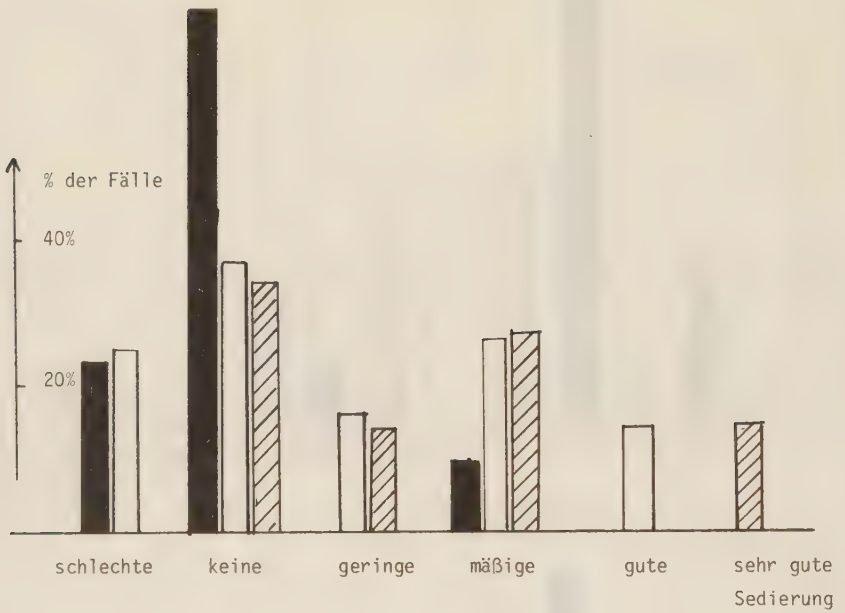


Abb. 18 b: nach 60 Minuten

Abb. 18 c: nach 90 Minuten



Valium



Dolantin



Placebo

Abb. 18 a - c

Prozentuale Verteilung der
Sedierung nach Gabe von 20 mg
Valium, 75-100 mg Dolantin
bzw. 2 ml NaCl

GREENBLATT (31)	MARCUCCI (43)	
40 %	30 %	Propylenglykol
10 %		Äthylalkohol
5 %		Benzoat
1,5 %	2 %	Benzol
	30 %	Glykofuro1
43,5 %	38 %	Wasser

Tab. 1 Zusammensetzung des Lösungsvermittlers von
Diazepam

Autor	30	60	90 Min	n
BAIRD, HAILEY (1,2)	0,18	0,26	0,31 µg/ml	7 p.o.
		0,18	0,2 µg/ml	4 i.m.
DE SILVA et al. (11)	0,1	0,23	0,16 µg/ml	p.o.
		0,1	0,095 µg/ml	3 i.m.
GAMBLE et al. (24)	0,09	0,21	0,16 µg/ml	20 p.o.
		0,025	0.04 µg/ml	15 i.m.
GAMBLE et al. (23)	0,14	0,21	0,19 µg/ml	40 p.o.
		0,04	0,05 µg/ml	31 i.m.
	Injektion mit 3 cm langer Nadel glutäal			
	0,125	0,125	0,1 µg/ml	10 i.m.
	Injektion mit 4 cm langer Nadel glutäal			
	0,16	0,155	0,14 µg/ml	33 i.m.
	Injektion mit 4 cm langer Nadel in			
	m. vastus lateralis			

Tab. 2 Blutspiegelkonzentrationen nach oraler und i.m. Gabe,
gemessen von denselben Autoren.

Tab. 3

VALIUM - GRUPPE

Nr.	Name	30 min			60 min			90 min		
1	B.O.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
3	S.G.	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
4	U.R.	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0	+ 4,5	- 1,0	+ 3,5	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
10	U.E.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	- 2,0	+ 1,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
11	N.R.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
14	K.H.	0,0	- 1,0	- 1,0	+ 1,0	- 1,0	0,0	0,0	- 1,0	- 1,0
15	S.W.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	0,0	- 1,0	- 1,0
16	P.H.W.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 1,0	- 1,0	0,0	0,0	- 1,0	- 1,0
19	P.B.	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
20	W.U.	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0
21.	H.L.	+ 1,0	- 2,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
22	G.J.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
24	F.H.D.	+ 0,5	- 1,0	- 0,5	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	- 0,5	- 1,0	- 1,5
28	M.J.	+ 0,5	- 1,0	- 0,5	+ 1,0	- 1,0	+ 0,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
31	C.K.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0
37	H.A.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	+ 0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
38	K.H.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0			
		+32,0	-18,0	+14,0	+41,0	-18,0	+23,0	+21,5	-16,0	+ 5,5
: 17 =		1,88	+0,058	+0,823	+2,41	-1,058	+1,41	+1,34	- 1,0	+0,134

Tab. 3 - 5: Verteilung der Bewertungspunkte in den untersuchten Patientengruppen.

erste Spalte: erwünschte Wirkung (Sedierung)

zweite Spalte: unerwünschte Wirkung

dritte Spalte: Gesamteindruck der Patienten

Tab. 4

DOLANTIN - GRUPPE

Nr.	Name	30 min			60 min			90 min		
2	R.P.	+ 0,5	- 1,0	- 0,5	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	+ 4,0	- 1,0	+ 3,0
5	D.K.	+ 2,5	- 2,0	+ 0,5	+ 3,0	- 2,0	+ 2,0	+ 3,5	- 1,0	+ 2,5
9	K.L.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
13	B.R.	+ 3,0	- 2,0	+ 1,0	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
17	M.G.	+ 0,5	- 1,0	- 0,5	+ 1,0	- 2,0	- 1,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
18	S.F.	0,0	- 1,0	- 1,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5
23	M.R.	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
25	W.U.	+ 3,0	- 2,0	+ 1,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
26	S.W.	0,0	- 1,0	- 1,0	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	+ 1,0	- 1,0	0,0
27	H.W.	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0
29	W.K.	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	+ 2,5	- 1,0	+ 1,5	+ 4,5	- 1,0	+ 3,5
30	K.H.	+ 1,0	- 1,0	0,0	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 1,0	- 1,0	0,0
32	S.G.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0
33	S.B.	+ 3,0	- 2,0	+ 1,0	+ 4,0	- 1,0	+ 3,0	+ 2,0	- 1,0	+ 1,0
39	L.H.	+ 3,0	- 1,0	+ 2,0	+ 4,0	- 1,0	+ 3,0	+ 5,0	- 1,0	+ 4,0
		+30,5	-19,0	+10,5	50,5	-16,0	+34,5	+40,5	-15,0	+25,5
: 15 =		2,03	-1,26	+ 0,7	3,36	-1,06	+ 2,3	+ 2,7	- 1,0	+ 1,7

Proband	Grundaktivität (Vergleichs- werte ohne Maßangabe)	Blutspiegel ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit (min)
1	118	0,235	28
2	165	0,21	140
3	97	0,22	15
4	347	0,235	29

Tab. 6 : Blutspiegel von Diazepam in der Zeit t , bei dem die Aktivität im EEG wieder die Ausgangslage erreicht hat.

VALIUMGRUPPE

Somnolenz	30	60	90
schläft tief, schwer aufweckbar		1	
schläft, leicht aufweckbar	1	3	
schläfrig, müde	7	6	5
wach	9	7	10
	17	17	16

Ängstlichkeit

keine	13	14	11
leichte	1	1	
mäßige	3	2	4
merkliche			1
	17	17	16

Erregung

keine	13	15	10
leichte	2	2	1
merkliche	2		
	17	17	16

Tab. 7 Ergebnisse zur Beurteilung der Sedierung. Es ist jeweils die Anzahl der Patienten angegeben, die die entsprechende Bewertung erhalten haben.

DOLANTINGRUPPE

Somnolenz	30	60	90
schläft tief, schwer aufweckbar		1	
schläft, leicht aufweckbar	1	4	3
schläfrig, müde	8	2	2
wach	6	4	4
		1	1
		2	5
	15	15	15

Ängstlichkeit			
keine	9	10	12
leichte	1	2	1
mäßige	5	3	2
merkliche	1		
	15	15	15

Erregung			
keine	12	14	14
leichte		1	1
merkliche	3		
	15	15	15

Tab. 8

PLACEBOGRUPPE

Somnolenz	30	60	90
schläft tief, schlecht aufweckbar			
schläft, leicht aufweckbar			
schläfrig, müde	2		1
wach	13	2	1
		13	11
	15	15	13

Ängstlichkeit

keine	9	9	9
	2	2	1
leichte	1	1	
mäßige	3	3	1
			1
merkliche			1
	15	15	13

Erregung

keine	12	12	10
	1		
mäßige		1	1
	1	1	
merkliche	1	1	2
	15	15	13

Tab. 9

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASSAF, R.A.E., DUNDEE, J.W. The influence of the route of
administration on the clinical effects
of diazepam.
Anaesthesia 30 (1975) 152-158
2. BAIRD, E.S., HAILEY, D.M. Delayed recovery from a sedative:
Correlation of the plasma of
diazepam with clinical effects
after oral and intravenous
administration.
Brit. J. Anaesth. 44 (1972)
803-808
3. BAIRD, E.S., HAILLEY, D.M. Plasma levels of diazepam and
its major metabolites following
intramuscular administration.
Brit. J. Anaesth. 45 (1973)
546-549
4. BOUCQUEMONT, J.G. Essais clinique du Ro 5-2807 du
diazépam - Valium en anesthésiologie.
Diss. Lyon 1964
5. BOZZA MARRUBINI, M., TRETOLA, L. Diazepam as a preoperative
tranquillizer in neuroanaesthesia:
A preliminary note.
Brit. J. Anaesth. 37 (1965)
934-946
6. BUSKOP, J.J., PRICE, M.,
MOLNAR, I. Untoward effects of diazepam.
New Engl. J. Med. 277 (1967) 316
7. CAMPAN, J., ESPAGNO, M.Th. Note sur le diazépam en
anesthésiologie.
Ann. Anest. Franc. 5 (1964)
711-720

16. DU CAILAR, J., RIOUX, J.,
MARRES, F., ROQUEFEUIL, B.,
LEFEBRE, F. Effects du diazépam (Valium) sur
la ventilation et la consommation
d'oxygène.
Ann. Anesth. Franc. 6 (1965)
719-726
17. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K. The benzodiazepines. A review of
their action and uses relative to
anaesthetic practise.
Brit. J. Anaesth. 42 (1970)
217-234
18. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K.,
KEILTY, S.R., PANDIT, S.K. Studies of drugs given before
anaesthesia.
XX: Diazepam - containing mixtures.
Brit. J. Anaesth. 42 (1970)
143-150
19. DUNDEE, J.W., KEILTY, S.R. Diazepam.
Int. Anesth. Clin. 7 (1969) 91-121
20. DUNDEE, J.W., MOORE, J.,
NICHOLL, R.M. Studies of drugs given before
anaesthesia.
I: A method of preoperative assessment
Brit. J. Anaesth. 34 (1962)
458-463
21. FRÖMMING, K.H. Die "physiologische Verfügbarkeit"
von Pharmaka bei verschiedenen
Arzneiformen.
Deutsches Ärzteblatt 70 (1973)
696-702
22. GAMBLE, J.A.S., ASSAF, R.A.E.,
DUNDEE, J.W. Blood diazepam levels following
different routes of administration.
Anaesthesia 30 (1975) 164-169
23. GAMBLE, J.A.S., MAC KAY, J.S.,
DUNDEE, J.W. Blood diazepam levels. Preliminary
results.
Brit. J. Anaesth. 45 (1973) 926-927

24. GARATTINI, S. Metabolism of diazepam in animals and man. In: The present status of psychotropic drugs. Excerpta medica congress series, Amsterdam, Nr. 180 (1969) 84-89
25. GARATTINI, S., MARCUCCI, F., MORSELLI, P.L., MUSSINI, E. The significance of measuring blood levels of benzodiazepines In: Biological effects of drugs in relation to their plasma - concentrations. Brit. Pharmacological society symposium, London (1972) 211-225
26. GARATTINI, S., MUSSINI, E., MARCUCCI, F., GUAITANI, A. Metabolic studies on benzodiazepines in various animal species. In: The benzodiazepines New York 1973, S. 75-97
27. GIBBS, F.A., GIBBS, E.L. Clinical and pharmacological correlations of fast activity in electroencephalography. J. Neuropsychiat. 3, Suppl.1 (1962) 73-78
28. GLADTKE, E., HATTINGBERG, H.M. Pharmakokinetik. Berlin, Heidelberg, New York 1973
29. GOTO, Y., IKARI, M., MIKI, H., HATANO, S. Clinical experience of diazepam as premedication. Jap. J. Anesth. 14 (1965) 420-428
30. GREENBLATT, D.J., SHADER, R.J. Drug therapy. Benzodiazepines (First of two parts) New Engl. J. Med. 284 (1974) 1611-1615

31. GREENBLATT, D.J., SHADER, R.J.,
KOCH_WESER, J. Slow absorption of intramuscular
 chlordiazepoxide.
 New. Engl. J. Med. 284 (1974)
 1116-1118
32. HASLETT, W.H.K. A controlled study of diazepam and
 chlordiazepoxide as a premedicant
 for a standart operation.
 In: Diazepam in Anaesthesia
 Bristol 1968, 19 - 24
33. HASLETT, W.H.K., DUNDEE, J.W., Studies of drugs given before
 anaesthesia. XIV: Two benzodiazepine
 derivates chlordiazepoxide and
 diazepam.
 Brit. J. Anaesth. 40 (1968)
 139-148
34. HERBERG, D. GEISLER, L.,
BOHR, W., UTZ, G. Untersuchungen am Menschen über
 den Einfluß verschiedener Pharmaka
 auf die CO₂ - sensible zentrale
 Atmungsregulation mittels CO₂ -
 Antwortkurven.
 Pharmacol. Clin. 1 (1968) 139-148
35. HILLESTAD, L., HANSEN, T.,
MELSOM, H., DRIVENES, A. Diazepam metabolism in normal man.
 I. Serum concentrations and clinical
 effects after intravenous, intra-
 muscular and oral administration.
 Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974)
 479-484
36. HUETTEMANN, U., KUNKEL, G.,
HAEFERSTEIN, R. Der Einfluß von Diazepam und
 Chlordiazepoxid auf die Atmung des
 gesunden und emphysemkranken
 Menschen.
 Pharmacol. Clin. 1 (1968) 139-148

37. IDANPÄÄN-HEIKKILÄ, J.E.,
JOUPPILA, P.I., PUOLAKKA, J.O.,
VORNE, M.S.
Placental transfer and fetal
metabolism in early human pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 109
(1971) 1011-1116
38. JENSEN, R., BOSTELMANN, J.
Erfahrungen mit dem präoperativen
Einsatz von Faustan.
Zschr. ärztl. Fortbild. (Jena)
67 (1973) 968-974
39. KAPLAN, S.A., JACK, M.L.,
ALEXANDER, K., WEINFELD, R.E.
Pharmacocinetic profile of dia-
zepam in man following single
intravenous and oral and chronic
oral administration.
J. Pharm. Sci. 62 (1973)
1789-1796
40. KAWASHIMA, Y.
Effect of diazepam injection as
a premedicant.
Jap. J. Anesth. 15 (1966)
1246-1352
41. KYLES, J.R.
Observations on the use of dia-
zepam in anaesthesia.
In: Diazepam in Anaesthesia
Bristol 1968, 66-69
42. MARCUCCI, F., FANELLI, R.,
FROVA, M., MORSELLI, P.L.
Levels of diazepam in adipose
tissues of rats, dogs and man.
European J. Pharmacol. 4 (1968)
464-466
43. MARCUCCI, F., FANELLI, R.,
MUSSINI, E., GARATTINI, S.
Further studies on species
difference in diazepam metabolism.
European J. Pharmacol. 9 (1970)
253-256

44. MC CAUGHEY, W., DUNDEE, J.W. Comparison of the sedative effects of diazepam given by the oral and intramuscular routes. Brit. J. Anaesth. 44 (1972) 901-902
45. METCALF, D.R., WHITLEY, F.J. Experience with diazepam in an electroencephalography laboratory controlled evaluation. Amer. J. Psychiat. 12 (1964) 1114-1115
46. PANDIT, S.K., DUNDEE, J.W. Preoperative amnesia. The incidence following the intramuscular injection for commonly used premedicants. Anaesthesia 25 (1970) 493-499
47. ROBERTS, J.C. A double blind study comparing promethazine - pethidine with diazepam. In: Diazepam in Anaesthesia Bristol 1968, 9-15
48. ROMAGNOLI, A., CUISONS, S., COHEN, M. The use of diazepam in pediatric premedication. Can. Anaes. Soc. J. 15 (1968) 603-609
49. ROOT, B., LOVELAND, J.P. Pediatric premedication with diazepam or hydroxycine: oral versus intramuscular route. Anesth. Analg. 52 (1973) 711-723
50. SAKLAD, M. Grading of patients for surgical procedures. Anaesthesiology 2 (1941) 281-284

51. SCHWARTZ, D.E., VECCHI, M.,
RONCA, A., KAISER, K. Blood levels after administration
of 7-chloro-1,3 dihydro-1-methyl-
5-phenyl-2 H -1,4-Benzodiazepine
-2-one (diazepam) in various forms.
Arzneimittelforschung 16
(1966) 1109-1110
52. SCHWARTZ, M.A., KOECHLIN, B.A.,
POSTMA, E., PALMER, S., KROL, G. Metabolism of diazepam in rats,
dogs and man.
J. Pharm. Exper. Therap. 149
(1965) 423-435
53. TAKATSUKA, E. Study on premedication (5) -
Clinical experience of diazepam
as premedicant -
Jap. J. Anesth. 15 (1965) 719-724
54. TOMPSON, G.E., MOORE, D.C. Ketamine, Diazepam and Innovar:
A computerized comparative study.
Anesth. Analg. 50 (1971) 458-463
55. TORNETTA, F.J. Diazepam as preanesthetic
medication: a double blind study.
Anesth. Analg. 44 (1965) 449-452
56. VAN DER KLEIJN, E. Pharmacokinetics of diazepam and
metabolism of ataractic drugs and
an evaluation of the site of
antianxiety activity.
Ann. New York Acad. Sci. 179
(1971) 115-125
57. VAN DER KLEIJN, E. Protein binding and lipophilic
nature of ataractics of the
meprobamate - and diazepam group.
Arch. Int. Pharmacodyn. 178
(1969) 193-215

58. VAN DER KLEIJN, E.,
VAN ROSSUM, J.M., MUSKENS, E.T.M.J.,
RIJNTJES, N.V.M. Pharmacokinetics of diazepam in
mice, dogs and man.
Acta Pharmacol. Toxicol. Scand.
29 (1971) 109-127
59. VIALA, A., CANO, J.P. Teneurs sanguines en Diazépam
("Valium N.D.") apres administration
du médicament sous forme de
capsules.
Thérapie 23 (1968) 775-778
60. VIETOR, K.W. Diazepam - Medikation bei der
Herzkatheterisierung im Säuglings-
alter.
XII. Gemeinsame Tagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Anaesthesiologie und Reanimation,
der Deutschen Gesellschaft für
Anaesthesie und Wiederbelebung
und der Schweizerischen Gesell-
schaft für Anaesthesiologie und
Reanimation, Bern 1971
61. ZINGALES, I.A. Diazepam metabolism during chronic
medication. Unbound fraction in
plasma, erythrocytes and urine.
J. Gas Chrom. 75 (1973) 55-78

Herrn Prof. Dr. H.J. Eberlein danke ich für die Stellung des Themas und für die Leitung meiner Studien.

Herrn Prof. Dr. H. Kewitz danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Institut für klinische Pharmakologie der FU Berlin im Klinikum Steglitz, sowie Herrn Prof. Dr. Hildebrandt, Herrn Dr. I. Roots und Herrn Dr. M. Speck für die theoretische und praktische Hilfe bei der Messung der Plasmakonzentrationen und der Unterstützung bei der Bearbeitung des pharmakokinetischen Teiles der Arbeit.

Herrn Dr. M. Schoppenhorst danke ich für die Hilfe bei der Messung und Auswertung der Elektroenzephalogramme.

Den Assistenten des Institutes für Anaesthesiologie im Klinikum Charlottenburg der FU Berlin danke ich für die Durchführung der Prämedikation.

Den Pflegern und Krankenschwestern der urologischen Klinik im Klinikum Charlottenburg bin ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung meiner Studien zu besonderem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Geboren: 6. Juli 1949

in: Abbehausen

Eltern: Pastor Ernst-August Heinemeyer
Hanna Heinemeyer, geb. Pott

Schulausbildung: 1956 - 1960 Volksschule in Oldendorf,
Kreis Melle
1960 - 1965 Neusprachliches Gymnasium Melle
1965 - 1968 Mathematisch-Naturwissenschaft-
licher Zweig des
Clemens-August-Gymnasiums
Cloppenburg
Abitur Mai 1968

Studium: 1968 - 1971 Freie Universität Berlin
1971 - 1972 Universität Wien
1972 - 1974 Freie Universität Berlin
Vorphysikum Sommer 1969
Physikum Frühjahr 1971
Staatsexamen Sommer 1974

Medizinalassistentenzeit: Oktober - Dezember 1974 Anaesthesie im
Klinikum Charlottenburg der FU Berlin
Januar - April 1975 Innere Medizin im
Klinikum Charlottenburg der FU Berlin
Mai - Juni 1975 Geburtshilfe und Gynäkologie
im Städtischen Krankenhaus Berlin-Wilmersdorf
August - Dezember 1975 Chirurgie im
Martin-Luther-Krankenhaus Berlin

Aprobation als Arzt: Dezember 1975

Seit März 1976 Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent
am Institut für klinische Pharmakologie
am Klinikum Steglitz der Freien Universität
Berlin

